UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE STRAHLENPILZFORMEN DES TUBERCULOSEERREGERS.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG

DER MEDICINISCHEN DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ROSTOCK

EINGEREICHT

VON

OTTO SCHULZE,
APPROBIRTER ARZT AUS MAGDEBURG,
z. Z. ASSISTENZARZT AN DER GROSSHERZOGL. MECKLENBURGISCHEN IRRENANSTALT SACHSENBERG.

MIT EINER TAFEL.

LEIPZIG,
VEIT & COMP.
1899.

Abgedruckt aus
„*Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten*“. Band XXXI.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

Trotzdem wohl kein pathogener Mikroorganismus wegen seiner grossen praktischen Bedeutung so gründlich und von so vielen Forschern untersucht worden ist, wie der von Rob. Koch entdeckte und als Tuberkelbacillus bezeichnete Mikroorganismus, so ist man doch selbst im Augenblick über seine botanische Stellung noch keineswegs völlig in's Klare gekommen und erst in den letzten Jahren sind erheblichere Fortschritte in der Erkenntniss seiner Stellung angebahnt worden. Zwar sprach schon im Jahre 1884 Prof. Angelo Petrone auf Grund seiner bei einem Falle von tuberculöser Leptomeningitis gefundenen Entwickelungsstadien des Tuberkelpilzes die Ansicht aus, dass jedenfalls diesem Mikroorganismus eine höhere Stellung im System zukomme, und später äusserte sich auch Metschnikoff (2) dahin, dass der „Tuberkelbacillus" nicht ein Endstadium, sondern nur einen Zustand im Entwickelungscyklus eines Fadenbacteriums repräsentirt. Aber erst in der 1892 erschienenen, im Hüppe'schen Institut verfassten Arbeit von Fischl (3) wurde zum ersten Male eingehend die Ansicht vertheidigt, dass der Tuberkelpilz die Bezeichnung Bacillus mit Unrecht führt. Das Vorhandensein verzweigter Individuen unter den Tuberkelpilzen, das Auftreten keulenförmiger Anschwellungen bei denselben, sowie die auffällige Aehnlichkeit der Culturen von Aktinomyces hominis mit denen des Erregers der Tuberculose des Menschen veranlassten ihn, den Tuberkelpilz als einen „in seiner saprophytischen Form wahrscheinlich einer höheren pleomorphen Pilzgattung angehörigen Pilz zu betrachten". Seitdem sind durch Coppen Jones (4), Hayo Bruns (5) und Andere zahlreiche Befunde mitgetheilt worden, die uns zwingen, den Tuberkelpilz zu den höher organisirten Pilzen zu rechnen und deswegen hat ihn

Kruse (6) auch den Streptotricheen angereiht, Lehmann (7) sogar unter seiner Gattung Mykobakterien abgehandelt.

Abgesehen von den Beobachtungen Angelo Petrone's bei Leptomeningitis, erstrecken sich aber die Untersuchungen über Tuberkelpilze nur auf dem Brütschrank entnommene Reinculturen und auf Material, das aus Sputis und dem bröckeligen Inhalte von Cavernen der Lunge stammt. Erst Babes u. Levaditi (8) berichteten über Befunde in thierischen Geweben, indem sie am 5. April 1897 der Akademie der Wissenschaften zu Paris ihre Versuche über das Resultat subduraler Injection von Bacillen der Tuberculose des Menschen bei Kaninchen bekannt gaben und später in den „Archives de méd. experiment. et d'anatomie pathologique" veröffentlichten. Es wurde Kaninchen zwischen harte Hirnhaut und Gehirn 1 ccm Reincultur von wenig virulenten Bacillen der Tuberculose des Menschen, und zwar von Material der verschiedensten Herkunft eingespritzt. Es kam stets zu dem gleichen Erfolg, wenn die Culturen überhaupt noch virulent waren. Die Untersuchung der Impfstelle und ihrer unmittelbaren Umgebung nach 8 bis 14 Tagen liess die Bacillen in kleinen Haufen angeordnet erkennen, umgeben von ein- und mehrkernigen Leukocyten. Nach 30 Tagen zeigten sich derartige Herde gänzlich verändert. Sie hatten eine ausgesprochene strahlige Gestalt angenommen, die langgliederigen Bacillen waren verzweigt und an ihrem freien Ende kolbig verdickt. Bei stärkerer Vergrösserung traten die Zweigbildungen noch deutlicher hervor, und konnte man theilweise die Bacillen knopfförmig in den Kolben endigen sehen. Die Bacillen waren nach Ehrlich's Methode, die Kolben durch Methylenblau schwach gefärbt. Andere Abbildungen zeigen einen 28 Tage alten Herd, der durch Färbung mit Anilinsaffranin und nachfolgender Entfärbung mit Jod in seiner Gestalt eine auffallende Aehnlichkeit mit Aktinomycesdrusen im Gewebe zeigt. Bei stärkerer Vergrösserung lassen sich die Kolben weit in den bacillären Herd hinein verfolgen. Die Wechselbeziehungen von Kolben und Bacillen werden noch dadurch deutlicher, dass man hin und wieder radiär angeordnete, intensiv gefärbte Bacillen in Kolben endigen sieht, welche mehrfache Einschnürungen aufweisen. Dadurch bekommt der Kolben ein rosenkranzähnliches Aussehen. Etwas später veröffentlichte Prof. Dr. P. L. Friedrich (9) aus dem chirurgisch-poliklinischen Institut der Universität Leipzig seine unabhängig von Babes angestellten Beobachtungen über strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Thierkörper. Er hatte trotz ganz anderer Versuchsart im Wesentlichen den gleichen Erfolg, wie Babes und Levaditi. Unter aseptischen Vorsichtsmaassregeln injicirte er Kaninchen 0·2 bis 0·5 ccm einer Aufschwemmung von Tuberkelbacillen in physiologischer Kochsalzlösung von der Carotis dextra aus in die linke Herzkammer. Ausgewachsene Kaninchen

erlagen der Infection innerhalb 24 bis 86 Tagen. Die Tuberkeleruptionen traf man am zahlreichsten in den mit sogenannten Endarterien versehenen Organen. Bei gewöhnlicher Tuberkelbacillenfärbung — nach Koch-Ehrlich, Ziehl-Neelsen — bot sich nur das Bild der Infiltrationsherde dar. Nach der von Friedrich angegebenen Vorfärbung mit Victoriablau und Differenzirung mit Alkalien „erhält man an den Präparaten von Niere, Gehirn und Iris die Bacillen inmitten eines schönen Kranzes strahlig angeordneter und so gestalteter Keulen oder Kolben, wie wir sie als für Aktinomykose charakteristisch anzusehen pflegen". Diese Gebilde hat Friedrich mit seiner Färbung nur in der Zeit vom 15. bis 30. Tage nach der Injection darstellen können. Beobachtet hat er sie auch bei Injectionen in die venöse Blutbahn, jedoch waren sie nicht so vollkommen und gleichmässig, wie bei arterieller Infection.

Die von Babes und Levaditi, sowie von Friedrich beschriebenen Wuchsformen des Tuberkelpilzes bringen weiteres Material für eine thatsächliche Verwandtschaft zwischen ihm und dem Strahlenpilz. Aber es blieben noch eine Reihe von Fragen über die Bedeutung der Strahlenpilzformen des Tuberkelpilzes ungelöst. Während Babes und Levaditi die Meinung vertreten, dass die Keulenbildungen nur zu Stande kommen bei Benutzung schwach virulenter Culturen zur Impfung und somit geneigt sind, sie für eine Art regressiver Bildungen zu halten, glaubt Friedrich im Gegentheil, dass es sich um Wuchsformen handelt, die gerade auf der Entwickelungshöhe eintreten, da er sie bei seinen intraarteriellen Injectionen nur auf der Höhe der Krankheit vorfand. Aus diesen Gründen wurde ich von Hrn. Prof. Lubarsch veranlasst, die Versuche der genannten Autoren nachzuprüfen und zu modificiren, um womöglich die Bedingungen, unter denen es zur Bildung der Strahlenpilzformen und Keulenbildung des Tuberkelpilzes kommt, genauer zu erforschen.

Um gleich einen Punkt vorwegzunehmen, so will ich bemerken, dass die Annahme von Babes und Levaditi, wonach nur bei Benutzung von schwach virulenten Culturen die Strahlenpilzformen auftreten sollen, sich nicht ganz bestätigt hat. Bei meinen Versuchen wurden Tuberkelpilzculturen von fünffach verschiedener Herkunft und auch etwas ungleicher Virulenz verwendet. Eine war von Prof. Lubarsch von tuberculösen Meerschweinchen gezüchtet und tödtete Meerschweinchen bei subcutaner Impfung in durchschnittlich 8 Wochen; eine zweite war von Prof. Ostertag überlassen worden, sie tödtete Meerschweinchen in durchschnittlich 6 Wochen; ebenso eine dritte aus dem Reichsgesundheitsamte stammende in 5 bis 6 Wochen; eine vierte aus dem Kral'schen Laboratorium in Prag bezogene Cultur war etwas weniger virulent, von zwei damit subcutan geimpften Meerschweinchen starb eines nach 10 Wochen, eines erkrankte

überhaupt nicht. Endlich zeigte eine fünfte aus dem städtischen Krankenhause am Urban (Berlin) stammende, sehr alte Cultur ebenfalls nur geringe Virulenz; Meerschweinchen starben nach intraperitonealer Injection grösserer Mengen nach 6 bis 7 Wochen. Trotz dieser verschiedenen Virulenz konnten mit allen benutzten Culturen Strahlenpilzformen erzeugt werden; am frühesten traten sie allerdings bei der am schwächsten virulenten Cultur Nr. V auf, sodass auf die Entwickelung dieser Formen die Virulenz nicht ganz ohne Einfluss zu sein scheint.

Die von mir angestellten Versuchsreihen können in zwei verschiedene Gruppen eingetheilt werden. In einer Reihe von Versuchen wurden den Kaninchen nach dem Vorgange von Friedrich Tuberkelpilze durch die Carotis in den linken Ventribel injicirt, in der anderen wurden die Impfungen unmittelbar in verschiedene Organe vorgenommen. Im Anfang beschränkte ich mich bei diesen Versuchen auf das Gehirn, wobei ich aber nicht wie Babes und Levaditi 1 ccm Flüssigkeit subdural injicirte, sondern nur von Glycerinagarculturen 2 bis 3 Platinnadelspitzen voll unter die Dura brachte. Später wurden noch locale Impfungen vorgenommen in Niere, Leber, Hoden und Mamma.

Bezüglich der Versuchstechnik verweise ich auf die ausführliche Wiedergabe unserer Versuchsprotocolle. Hier sei nur noch Einiges über die Präparationsart der bei den Experimenten gewonnenen Organe gesagt. Sie wurden in 10procent. Formol gehärtet, dann in Paraffin eingebettet; die Schnitte wurden nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode, nach Weigert's Fibrinfärbungsmethode, nach Birch-Hirschfeld's[1] Aktinomycesfärbemethode und der Friedrich'schen Methode gefärbt.

I. Intraarterielle Injectionen.

Ich gehe jetzt zunächst dazu über, unsere Injectionsversuche in die Carotis, soweit sie von Interesse sind, zu schildern. Wir wählten möglichst grosse und kräftige Thiere aus, die eine leichtere Ausführung der Operation und grössere Widerstandsfähigkeit gegen ihre Folgen gewährleisteten. In Aethernarkose wurde nach dem Vorgange von Friedrich die rechte Carotis freigelegt, ihr peripheres Ende unterbunden, das centrale mit Pincette abgeklemmt. Durch einen Schlitz in der Arterienwand wurde ein mehrere Centimeter langes Capillarrohr, an dessen oberen Ende sich ein durch eine Klemme verschlossenes Drainröhrchen befand, in das Gefäss

[1] Siehe Schmorl, *Die patholog.-histolog. Untersuchungsmethoden.* S. 92.

lose eingebunden und nach Entfernung der Carotisklemme unter leicht drehender Bewegung langsam in die Aorta vorgeschoben. War die Spitze nach Ueberwindung der Klappen in den linken Ventrikel eingedrungen, so wurden mehrere Cubikcentimeter der in erwärmter physiologischer Kochsalzlösung fein vertheilten Tuberkelpilzculturen allmählich eingespritzt. Darauf wurde die Glascanüle zurückgezogen, das centrale Ende der Carotis ebenfalls unterbunden und die Hautwunde vernäht. Die Thiere erholten sich meist nach 1 bis 2 Stunden völlig, fingen auch bald wieder an zu fressen. Bei der Schwierigkeit der Injection fehlte es natürlich Anfangs nicht an einigen Misserfolgen; ein Thier verloren wir durch Abbrechen der Canüle, bei einem anderen war durch eine zu spitze Capillare die Wand des linken Ventrikels durchstossen, so dass die injicirte Flüssigkeit sich in den Herzbeutel ergoss; zweimal verendeten die Thiere auf dem Operationstisch wahrscheinlich durch Verstopfung zahlreicher Gehirngefässe mit gröberen Tuberkelpilzconglomeraten. Von den bemerkenswerthesten Versuchen lasse ich die Versuchsprotocolle folgen.

Bei Kan. 18 traten unmittelbar nach der Injection Zeichen einer Hirnarterienembolie auf, so dass wir bereits fürchteten, das Thier zu verlieren. Nach 2 Tagen hat es sich vollkommen erholt. Wir exstirpirten 16 Tage nach der Injection eine Niere. Befund: Nierenkapsel leicht abziehbar, unter derselben in der Nierenrinde über die Oberfläche ein wenig hervorragende, graue, miliare Knötchen in geringer Anzahl. Tiefere Schichten der Rinde und Marksubstanz frei von Tuberkeln. Die mikroskopische Untersuchung einiger dieser Tuberkel ergiebt zunächst typischen Bau von Tuberkeln mit Riesenzellen und Verkäsungen. Tuberkelpilze finden sich theils disseminirt, theils in Gruppen angeordnet vor. Einige dieser Herde zeigen einen eigenthümlichen Bau, indem die peripheren Partieen strahlig zum Centrum angeordnet sind und vielfach die peripheren Stäbchen wie kleine Stacheln aus dem ganzen Herde hervorstehen. Um solche Herde findet sich stets eine Ansammlung von gelappten und mehrkernigen Leukocyten. Richtige Keulenbildungen werden jedoch nicht gefunden.

Zwei Tage nach der Nierenexstirpation stirbt das Thier plötzlich, und es muss der schnelle Tod mit diesem Eingriff insofern in Zusammenhang gebracht werden, als der operative Eingriff für das bereits hochgradig von Tuberculose ergriffene Tier als ein zu schwerer betrachtet werden muss. Es ist in seiner Ernährung beträchtlich zurückgegangen; neben disseminirter Lungentuberculose und Nierentuberculose besteht ausgedehnte Tuberculose der Aorta ascendens, und zwar theils in Form confluirender Miliartuberkel, theils der tuberculösen Geschwürbildung. Milz und Leber völlig frei von Tuberculose, dagegen finden sich an der Gehirnrinde vereinzelte Tuberkel. In Iris und Chorioidea einige Tuberkel. Der mikro-

skopischen Untersuchung wurden eingehend Niere, Aorta, Iris, Chorioidea, Darm und einzelne Gehirnstücke unterworfen.

a) Niere. In der Nierenrinde zahlreiche verkäste und Riesenzellentuberkel, die sich mitunter ganz deutlich an zum Theil verkäste Glomeruli anschliessen, in deren Capillaren zahlreiche Tuberkelbacillen vorhanden sind. In den Tuberkeln, die in viele Serienschnitte zerlegt werden, fanden sich zunächst nur vereinzelt Tuberkelbacillen. Dann kam man aber ganz plötzlich auf grössere Herde, die einen strahligen Bau zeigten und an deren Peripherie man bei Immersionsvergrösserung und Abblendung ungefärbte kleine keulenförmige Anschwellungen fand (bei Färbung nach Ziehl-Neelsen). Diese Herde traten bei Weigert'scher Färbung noch deutlicher hervor, indem hier die kleinen kolbigen Verdickungen noch auffallender waren. Die Friedrich'sche Methode gab keine sehr zufriedenstellende Bilder.

b) Von der Aorta wurden erstens Stellen mit Miliartuberkeln und zweitens tuberculöse Geschwüre untersucht. Die Miliartuberkel, über denen das Endothel zum Theil noch intact hinwegzieht, enthalten nur vereinzelt Tuberkelbacillen, hier und da auch kleinere Gruppen. In den tuberculösen Geschwüren sind die Tuberkelpilze viel reichlicher, liegen häufig in Gruppen innerhalb von Zellen und lassen wenigstens stellenweise Andeutungen strahligen Baues erkennen. Bei Anwendung der von Birch-Hirchfeld für Aktinomyceskolben angegebenen Färbung (Hämatoxylin, Carbolsäurefuchsin, Gram'sche Lösung, Differenzirung mit Pikrinsäurealkohol) sieht man auch an einigen etwas grösseren Herden sich different färbende kolbige Anschwellungen.

c) In Iris und Chorioidea fanden sich einzelne Tuberkel mit nur spärlichen Tuberkelbacillen; strahlige Herde wurden nicht gefunden.

d) In der Gehirnrinde vereinzelt kleinzellige und leicht verkäste Tuberkel, die stets dicht an Capillaren oder kleinen Arterien sitzen. Einzelne Tuberkel enthalten in ihrem Centrum Tuberkelpilzherde von strahligem Bau und mit kleinen spitzen Fortsätzen.

e) Auch einige Lungenherde wurden untersucht, aber nicht so ausgiebig, wie die übrigen Organe. Es fanden sich in ihnen so wenig Tuberkelbacillen, — viele Tuberkel enthielten keine, — dass auf weitere Untersuchung verzichtet wurde.

Kan. 20. Grosses, trächtiges Kaninchen, zeigt in den ersten Tagen nach der Injection verminderte Fesslust, erholt sich aber völlig, abortirt am Ende der zweiten Versuchswoche. Am 22. Tage wird eine Niere entfernt.

Anat. Befund: Einige graue miliare Knötchen schimmern durch die Kapsel hindurch; zieht man letztere ab, was leicht und vollständig geschehen kann, so werden noch eine beträchtliche Anzahl von Tuberkeln sichtbar, die hauptsächlich nur in der äussersten Peripherie der Rinde sitzen.

Mikroskopisch: Kan. 20, Niere 22 Tage, Färbung nach Gram-Weigert. Vergrösserung Zeiss B, Oc. 3. Mehrere bereits in beginnender Verkäsung begriffene Tuberkel, in denen noch zu Grunde gehende Glomeruli erkennbar sind. Ein grosser, ovaler, blauer Pilzherd in einem der

Tuberkel; die unmittelbare Umgebung dieses Herdes ist zellarm, die weitere bilden zahlreiche ein- und mehrkernige Leukocyten und vereinzelte Epithelioidzellen. Hommogene Immersion $^1/_{12}$ Oc. 3. Der Herd besteht aus einem dichten Filzwerk von Pilzen, nur die über die Peripherie hinausragenden Individuen endigen als spitze Kolben.

Ein weiterer Schnitt desselben Nierenstückchens nach der Birch-Hirschfeld'schen Aktinomycesfärbung oder nach Weigert behandelt, zeigt bei Immersion einen hochrothen bezw. blauen strahligen Pilzherd mit kleinen und spitzen Kolben, die eine Zone mehrkerniger Leukocyten wallartig umgiebt (vgl. Taf. I, Fig. 1). Tod des Thieres nach 24 Tagen, es hatte bereits in der letzten Zeit ein schwerkranken Eindruck gemacht.

Section: Disseminirte Lungen- und Nierentuberculose, zahlreiche Tuberkel in der Hirnrinde, zahlreiche verkäste Tuberkel in der Submucosa des Dünn- und Dickdarms. Von besonderem Interesse sind in diesem Falle die tuberculösen Veränderungen des Genitalapparates, des Uterus und der Mamma; zahlreiche Tuberkel in Iris und Choroidea; im orbitalen Fettgewebe, um die Thränendrüse und in ihr herum zahlreiche verkäste Partieen und graue und gelbe Tuberkel. Besonders eingehend untersucht wurden: Niere, Mamma, Uterus, Gehirn und Darm.

a) Niere, 24 Tage, Färbung nach Gram-Weigert, Vergrösserung Zeiss B: Ovaler, strahliger Pilzherd, in nächster Umgebung ein Kranz mehrkerniger Leukocyten. Homogene Immersion $^1/_{12}$. Im Centrum des Herdes dunkelblaue Körnchen und Bröckelchen. Von demselben radiär ausstrahlend an den peripheren, ziemlich dicken Enden kolbige Anschwellungen, die an Länge den Durchmesser eines rothen Blutkörperchens etwas übertreffen. In einem der nächstfolgenden, nach Friedrich'scher Methode gefärbten Schnitte sind die centralen Pilze blau, die Kolben roth (s. Taf. I, Fig. 2). Der Stelle der stärksten Kolbenbildung liegen die meisten mehrkernigen Leukocyten an.

b) Mammae, 24 Tage, Färbung nach Ziehl-Neelsen, Vergrösserung Zeiss B. Neben einem grösseren, in Verkäsung begriffenen Tuberkel ein kleinerer, mit länglichem, hochrothem Pilzherd. In der Umgebung desselben zahlreiche ein- und mehrkernige Leukocyten, Epithelioidzellen und eine Riesenzelle mit randständigen Kernen. Homogene Immersion: Dichtes Filzwerk von Pilzen, meist in einer Hauptrichtung liegend, keine strahlige Anordnung, keine Kolben. Einer der nächstfolgenden Schnitte, nach Gram-Weigert gefärbt, zeigt einen strahligen Pilzherd mit schwach gefärbten Kolben, die über die Peripherie des Herdes hinaus in das zerfallende Gewebe der Umgebung hineinragen. In einem anderen Schnitte desselben Mammastückchens finden sich in grossen Epithelioidzellentuberkeln Herde mit langen, am Ende spitzen Strahlen, die rosettenartig angeordnet sind. Die grössten von ihnen enthalten dunkel gefärbtere Partieen. In der Umgebung des Herdes liegen einige rundliche und eckige Krümel und Brocken von derselben violetten Farbe, wie die Pilzstrahlen. Das kleine Centrum des Herdes besteht aus den gleichen Gebilden. Nach der Friedrich'schen Färbemethode lassen sich die Kolben roth färben, doch versagt die Blaufärbung der centralen

Herdpartie. Wiederum an anderen Stellen erscheinen die Herde ganz sternförmig, am besten vergleichbar dem Stern zum rothen Adlerorden (s. Taf. I, Fig. 3); die Strahlen sind sehr lang und dick; im Centrum sind keine Bacillen zu finden. Diese Keulen werden nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode nur schwach gefärbt; die Herde erschienen in toto intensiv roth bei Färbung nach Birch-Hirschfeld.

c) Uterus, 24 Tage, Färbung nach Gram-Weigert. In den Tuberkeln des Uterus werden keine Herde, nur einzelne Tuberkelpilze gefunden.

d) Choroidea und Iris, im Wesentlichen die gleichen Befunde wie bei Kan. 18; die Tuberkelzahl reicher und grösser; einige Herde mit strahligem Bau, aber ohne Kolben.

e) Gehirn, enthält reichlich dicht an Capillaren gelegene kleinzellige und verkäste Tuberkel, in einigen, dicht unter der Pia gelegenen, Strahlenpilzherde mit kleinen spitzen Kölbchen, die bei Tuberkelbacillenfärbung ungefärbt erscheinen.

f) Im orbitalen Fettgewebe und der Thränendrüse finden sich zahlreiche verkäste und bereits in Verkäsung begriffene Tuberkel von verschiedener Grösse. In ihnen grosse Strahlenpilzherde von genau der gleichen Form und Eigenschaft, wie die in der Mamma. Einzelne dieser Herde sind partiell verkalkt, so dass nur ein Theil deutliche Strahlung zeigt. Auch hier besteht ein Theil der Herde nur aus langen Kolben und Strahlen ohne Bacillen.

g) Darm. Die submucösen Tuberkel sind zum grossen Theil verkäst und enthalten hauptsächlich in den peripheren Partieen typische Riesenzellen. In mehreren dieser Zellen ausgesprochene Strahlenpilzherde mit spitzen und abgerundeten Kolben.

Kan. 28, op. 12. November. Dem Thier werden 20 Tage nach der intraarteriellen Tuberkelbacilleninjection einige Tuberkel aus der Niere herausgeschnitten. Der Befund stimmt im Wesentlichen mit dem überein, was bei Kaninchen 20 (Niere 28 Tage) beschrieben ist; es finden sich auch hier strahlige Herde mit kleinen Kolben. — Demselben Thier werden am 2. Januar, also 52 Tage nach der Injection, Stüchen der Gehirnrinde und die linke Niere exstirpirt.

a) Gehirnstücke. In einigen Theilen Tuberkel mit zahlreichen Riesenzellen und sehr wenigen Bacillen; in einigen Riesenzellen strahlige Herde mit ziemlich langen Kolben; in anderen Schnitten sind die Strahlenpilzherde von einem Leukocytenwall umgeben.

b) In der Niere sind die Tuberkel stärker verkäst und erheblich grösser, wie nach 20 Tagen. Auch hier sind die Herde reich an grossen Riesenzellen; viele Tuberkel enthalten nur vereinzelt Bacillen, und trotz Untersuchung zahlreicher Serienschnitte werden strahlige Herde nicht gefunden, Nur in zwei Tuberkeln werden, ebenfalls in Riesenzellen gelegene, strahlige Herde mit ziemlich langen Kolben gefunden, die sich auch nach der Friedrich'schen Methode gut färben. Sowohl nach 20 wie nach 52 Tagen wurden sofort bei der Herausnahme der Organstücke Culturen auf Glycerinagar angelegt. Einige Reagensgläser blieben steril, auf anderen entwickelten sich Reinculturen von Tuberkelpilzen.

Kan. 29, op. 30. Nov. Injection in die Carotis; am 2. Januar, also nach 33 Tagen, Stückchen der rechten Niere extirpirt. Befund entspricht im Wesentlichen dem von Kan. 20 (nach 24 Tagen). Die strahligen Herde liegen theils in Riesenzellen, theils von Leukocyten umgeben. Die Kolben deutlich länger als nach 24 Tagen, different färbbar. — Eines unserer Carotisthiere starb 5 Tage nach der Injection an einer Pneumonie; ausgeprägte tuberculöse Veränderungen waren selbstverständlich nach so kurzer Zeit noch nicht zu erwarten. Die Oberfläche der Nieren wies einige grössere und kleine Niereninfarkte auf, die mikroskopische Untersuchung der Niereninfarkte ergab, dass in den verstopften Nierenarterienästen Tuberkelpilzanhäufungen vorhanden waren, die aber weder strahligen Bau noch kolbige Verdickungen zeigten. — Bei einem 9 Tage nach der Injection verstorbenen Thiere waren schon kleine Tuberkel entwickelt, die vereinzelte und in Zellen eingeschlossene Haufen von Tuberkelpilzen enthielten. — Diese Versuche ergaben somit im Wesentlichen eine völlige Bestätigung der Angaben von Friedrich. Namentlich konnten auch in unseren Fällen vor dem 15. Tage keine Strahlenpilzformen entdeckt werden; dass sie, im Gegensatz zu Friedrich, auch nach dem 30. Tage — nämlich 33 bis 52 Tagen — vorhanden waren, beruht vielleicht darauf, dass ich sehr zahlreiche Stellen und viele Serienschnitte untersuchte. Auf einige andere, sich aus unseren Versuchen ergebende wichtige Punkte wird erst weiter unten bei der zusammenhängenden Besprechung aller Versuche eingegangen werden.

II. Versuche mit localer Impfung.

A. Gehirn.

Die Versuche von Babes und Levaditi wurden, wie bereits oben erwähnt ist, in der Weise abgeändert, dass nicht eine Aufschwemmung von Tuberkelpilzcultur verwendet wurde, sondern dass nach Trepanation des Schädels und vorsichtiger Schlitzung der Dura Tuberkelpilzklümpchen, die vorsichtig von Reinculturen abgekratzt waren, mittels ausgeglüther Platinanadel subdural eingebracht wurden. Nach der Einimpfung wurde meistens die Knochenscheibe reponirt, die äussere Haut durch Naht geschlossen. Da der Eingriff bedeutend ungefährlicher war, als die Injectionsmethode, hatten wir, selbst bei jüngeren Thieren, keine Verluste zu beklagen. In den meisten Fällen heilte sogar die Knochenscheibe des Schädels reactionslos wieder ein, in anderen entstanden an der Impfstelle Abscesse, die ihren dicken, käsig-rahmigen Eiter nach aussen entleerten.

Versuchsprotocolle.

Kan. 8. Subdurale Impfung mit Tub. homin. Tod nach 3 Tagen. Durawunde mit wenigen Granulationen bedeckt, geringe Eiterabsonderung. Keine tuberculösen Veränderungen der inneren Organe.

Kan. 8. Gehirn T.-B. hom. 3 Tage, Schnittfärbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B, Oc. 3. Beträchtliche Leukocytenansammlung, die zapfenförmig in das Gehirngewebe hineinragt und sich scharf gegen dasselbe absetzt. Homog. Immersion: In diesem Entzündungsproduct zahlreiche einzelne Tuberkelpilze, auch einige regellose Pilzhaufen ohne strahligen Bau und ohne Kolben.

Kan. 25. Subdurale Impfung mit T.-B. hom. Nr. 5. Tod des Thieres nach 14 Tagen in Folge einer durch andere Versuche bedingten Verletzung. Ausser der in Vernarbung begriffenen Hirnwunde keine tuberculösen Veränderungen anderer Organe.

Kan. 25. Gehirn T.-B. hom. 14 Tage. Färbung nach Gram-Weigert. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B, Oc. 3. Grosser Rundzellentuberkel mit zahlreichen kleineren und grösseren, unregelmässig gestalteten Herden hauptsächlich an der Peripherie des Tuberkels. Einzelne Pilzherde, in Riesenzellen liegend, zeigen schon bei Zeiss C, Oc. 4 deutlich strahligen Bau und Kolben. Homogene Immersion: Der grössere dieser strahligen Herde von einem Ringe mehrkerniger Leukocyten umgeben, dann folgt eine zellarme Zone, darauf wieder Rund- und Epithelioidzellen. Centrum des Pilzherdes blau, einzelne Individuen unterscheidbar. Strahlen ebenfalls blau, klein, schmal und spitz. Die Friedrich'sche Färbung ergiebt keine guten Resultate. Dagegen wird eine ganz hübsche Doppelfärbung mit der Birch-Hirschfeld'schen Methode erzielt, so dass die Bacillen violet, die Kolben roth erscheinen. In einem anderen Schnitt desselben Hirnstückchens mehrere grosse, homogene, hellgraue Schollen von unregelmässig polygonaler Gestalt, einige mit hellviolettem Saum. Homogene Immersion: Der Saum wird gebildet von radiär dem Schollenrande aufsitzenden Tuberkelpilzen, die auch spitz sind. Innerhalb der Schollen weder Pilzgruppen noch einzelne Pilze. In einem der folgenden, nach Birch-Hirschfeld'scher Methode gefärbten Schnitte sind bei einem, dem oben beschriebenen sehr ähnlichen Herde die schmalen Strahlen schwach roth bei dunkelrothem Centrum. Den Strahlenkranz umgiebt ein besonders dichter Ring mehrkerniger Leukocyten. Bei der Section des Thieres wurden sofort Culturen von den Gehirntuberkeln auf Glycerinagar angelegt; sie blieben alle steril.

Kan. 1. Subdurale Impfung von T.-B. hom. mit Cultur Nr. 1. Tödtung nach 16 Tagen. Dura- und Hirnwunde verklebt, geringe Granulationsbildung in derselben. Innere Organe frei von tuberculösen Veränderungen.

Kan. 1. Gehirn T.-B. hom. 16 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Im Granulationsgewebe mit reichlichen mehrkernigen Leukocyten einige rundliche, hochrothe Tuberkelpilz-

herde. Die einzelnen Pilze neben einander in einer Hauptrichtung liegend, wenige radiär vom Herde abstehend mit dunkleren Polkörperchen, dazwischen blassrothe Strahlen, besonders bei geringer Abblendung deutlich hervortretend. Färbt man die Schnitte nach der Gram-Weigert'schen Methode, so sieht man von den Pilzherden längere und kürzere Strahlen, meist spitzkolbig endigend, ausgehen (s. Taf. I, Fig. 4).

Kan. 3. Subdurale Impfung mit T.-B. hom. Cultur Nr. 3. Tödtung nach 17 Tagen. Grössere Granulationsbildung an der Impfstelle. Keine tuberculösen Veränderungen anderer Organe.

Kan. 3. Tuberculöse Gehirngranulation 17 Tage. Färbung nach Gram-Weigert. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Hufeisenförmiger Pilzherd in einer Umgebung von in körnigem Zerfall begriffenen Epithelioidzellen, einige derselben, sowie wenige mehrkernige Leukocyten, zeigen noch deutlichere Kernfärbung. Homogene Immersion: Der centrale Theil des Pilzherdes ist durch die Präparation ausgefallen. Die dunkelvioletten Kolben sind gedrungen, ihr peripheres Ende aber mehr keulenförmig abgerundet. Ein anderer Herd desselben Granulationsstückchens aus dem Gehirn, nach der Birch-Hirschfeld'schen Färbung behandelt, zeigt hauptsächlich wieder spitze Kolben neben einigen stumpfen. Die centrale Masse des Herdes besteht aus violetten Krümeln und Brocken, anscheinend zerfallenen Kolben; denn es liegen auch einige noch deutlich an Gestalt und Färbung als zertrümmerte Kolben erkennbare Gebilde dazwischen.

Kan. 7. Subdurale Impfung mit T.-B. hom. Cultur Nr. 3. Tödtung nach 30 Tagen. Keine Verbreitung der Tuberculose in andere Organe.

Kan. 7. Gehirn T.-B. hom. 30 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskop. Vergrösserung Zeiss B. Grosses Agarstück, mit vielen Tuberkeln durchsetzt und von radiär stehenden Pilzen saumartig eingefasst. Keine Kolbenbildung; daneben vereinzelte grössere und kleinere Pilzherde in einem dichten Haufen mehrkerniger Leukocyten, der das Agarstückchen auf einer Seite begrenzt. Ihre Pilze liegen meist in einer Hauptrichtung, sind hochroth, enthalten theilweise dunklere Polkörperchen und lassen weder strahlige Anordnung, noch kolbige Verdickungen erkennen. Färbt man dagegen Schnitte derselben Serie nach Gram-Weigert, so weisen diese Herde sowohl strahligen Bau auf, als auch sind sie mit dicken kolbigen Anschwellungen versehen, Pilzfäden theilweise segmentirt.

Kan. 6 Subdurale Impfung mit T.-B. hom. Nr. 1. Tödtung nach 38 Tagen. Geringe Eiterung in der Umgebung der Impfwunde. Innere Organe ohne tuberculöse Veränderung.

Kan. 6. Gehirn T.-B. hom. 38 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. In einem in Verkäsung begriffenen Tuberkel ein langer, strahliger Pilzherd, umgeben von einem Kranz mehrkerniger Leukocyten. Schon bei schwächerer Vergrösserung, Zeiss B, sieht man von der centralen hochrothen Pilzmasse lange, schwach rothe Strahlen ausgehen, die bei mässiger Abblendung noch deutlicher werden. Homogene Immersion: Die weit in die Umgebung sich erstreckenden Strahlen endigen mit stumpfen, dicken Kolben, centrale Pilz-

masse bröckelig zerfallen. Ein Schnitt derselben Serie, nach Gram-Weigert gefärbt, zeigt bei Vergrösserung Zeiss B an rundem, strahligem Pilzherd dicke, lange Kolben. Homogene Immersion: Herdcentrum mit dunkelvioletten Krümeln erfüllt, von denen die gleichfalls dunkelvioletten Strahlen ausgehen, endigend in meist breiten Kolben, neben einigen spitzeren. Kreisrunde dunkelviolette Scheibchen in der engeren Herdumgebung. Die Mehrzahl dieser Herde ist in Riesenzellen eingeschlossen (Taf. I, Fig. 5) oder dicht von ihnen umgeben (Taf. I, Fig. 6).

Kan. 4a. Subdurale Impfung mit T.-B. hom. Nr. 1. Tod nach 49 Tagen. Abmagerung, grosser Abscess an der Impfstelle. Keine tuberculöse Veränderungen in den übrigen Organen nachweisbar.

Kan. 4a. Gehirn T.-B. hom. 49 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. In einer Rundzellenanhäufung sehr unregelmässig gestalteter Pilzherd mit radiären Strahlen. Homog. Immersion: Pilzindividuen schmutzig roth, reichlich gekörnelt, Strahlen schwach blau, kolbig verdickt (s. Taf. I, Fig. 7). Schnitt derselben Serie, nach Gram-Weigert gefärbt, Vergrösserung Zeiss B. Grosser strahliger Herd mit bereits bei dieser Vergrösserung deutlichen Kolben. Im Centrum des Pilzherdes liegen Körner und Bröckel von derselben Färbung, ebenso an einigen Stellen der Peripherie, wo die grössten Kolben offenbar zerfallen sind, denn man sieht ihre Bruchstücke zu dreien und vieren perlschnurartig hinter einander gereiht liegen, und zwar das grösste, entsprechend der stärksten Kolbenverdickung, am weitesten peripherwärts. Schnitt desselben Stückes, nach Friedrich'scher Methode gefärbt. Mikroskop. Vergrösserung Zeiss B. An der Grenze zwischen Dura und einem Rundzellentuberkel grosser hellrother Pilzherd mit strahligem Band. Homogene Immersion: Die langen Keulen sind hellroth, das Centrum des Pilzherdes ebenfalls; es hat nicht die blaue Farbe angenommen, welche bei dieser Methode erwartet wird.

Diese Versuche ergeben also der Hauptsache nach eine vollkommene Bestätigung der Angaben von Babes und Levaditi. Nur in zwei Punkten sind Abweichungen vorhanden. Einmal sind die meisten unserer Herde nicht so gross, wie die Abbildungen von Babes zeigen und der Kranz von Kolben ist ebenfalls häufig kleiner. Der Grund dieses Unterschiedes liegt wahrscheinlich in der abweichenden Versuchstechnik, indem bei unserer Versuchsmethode eine geringere Menge von Tuberkelpilzen eingeführt wurde. Zweitens wurde in meinen Versuchen das Auftreten der Strahlenpilzformen und Kolbenbildungen bereits erheblich früher beobachtet, als nach den Angaben von Babes erwartet werden durfte. Während dieser Autor frühestens nach 4 Wochen ausgeprägte Aktinomycesherde fand, wurden sie von mir schon nach 14 und 16 Tagen beobachtet. Zwei Umstände sind wohl dafür verantwortlich zu machen. Einmal, dass ich zum Nachweis der Herde mich der Weigert'schen Färbung bediente, die am sichersten die Strahlen und Keulen aufdeckt. Zweitens mag die verschiedene Virulenz der Culturen, vielleicht auch die abweichende

Impfungsmethode von Bedeutung sein. Dass die Virulenz der Culturen für die Entstehung der Strahlenpilzherde nicht bedeutungslos ist, geht wohl mit Sicherheit aus unserem Befunde hervor: während bei Benutzung der am wenigsten virulenten Cultur 5 bereits am 14. Tage reichliche und ausgebildete Strahlenpilzherde sich finden und auch bei Verwendung der ebenfalls nicht hoch virulenten Cultur 2 nach 16 Tagen nicht wenige Herde und Kolben vorhanden sind, konnten bei Kaninchen 7, wo zur Impfung die höchst virulente Cultur Nr. 3 benutzt wurde, selbst nach 30 Tagen nur ganz vereinzelte Strahlenpilzherde entdeckt werden. Zahlreiche Stücke und Schnitte wurden zunächst vergeblich untersucht und erst nach vielen Mühen wurden einige charakteristische Herde gefunden.

Nachdem so festgestellt war, dass bei localer Impfung unter die Dura mater die Strahlenpilzherde mit Regelmässigkeit nach circa 2 bis 3 Wochen erscheinen, war es für die Erforschung der Bedeutung und der Bildungsbedingungen dieser eigenthümlichen Formen von Wichtigkeit, zu untersuchen, ob die gleichen Formen sich auch bei localen Einimpfungen in andere Organe ausbildeten. Dabei schien es wünschenswerth, solche Organe auszuwählen und die Impfungen so vorzunehmen, dass eine Weiterverbreitung in grosse Lymphräume oder die Blutbahn nach Möglichkeit ausgeschlossen wäre. Es wurden deshalb nur folgende Organe zur Einimpfung benutzt: Niere, Leber, Hoden und Mamma.

B. Impfung in die Niere.

Die Impfungen wurden so vorgenommen, dass die Niere extraperitoneal hervorgeholt, darauf die Kapsel eingeschnitten und ein kleiner lappenförmiger Schnitt in die Nierensubstanz gelegt wurde; nachdem die Blutung von selbst gestanden, wurde in die Wunde eine Platinanadel einer T.-B.-Cultur vorsichtig und möglichst tief eingebracht; auf diese Weise gelang es meist, eine Verbreitung der Tuberkelpilze im umliegenden Gewebe zu vermeiden.

Kan. 14a. Freilegung beider Nieren. Nach Einreissen der Kapsel wird mittels Scheere eine kleine Lappenwunde in die Nierenrinde gesetzt und mit ausgeglühter Platinnadel abgekratzte Pilzklümpchen von Tuberkelpilzcultur Nr. 3 eingebracht. Das aus der Wunde austretende Blut gerinnt und hält die Pilze in derselben zurück. Vorsichtiges Versenken der Nieren, Muskelnaht, Hautnaht. Das Thier bleibt dem Anscheine nach durch den Eingriff unbehelligt. Entfernung einer Niere nach 14 Tagen. Entsprechend der Impfstelle kleine eingezogene grauweisse Knötchen.

Kan. 14a. Niere T.-B. hom. Färbung nach Gram-Weigert. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. In einem Tuberkel rundlicher, strahliger

Tuberkelpilzherd mit gleichmässig gekörneltem, schwach gelben Centrum. Seine unmittelbare Umgebung bilden einige epithelioide Zellen und wenige mehrkernige Leukocyten. Auf eine zellfreie Zone folgt dann ein Netz verzweigter grosser Zellen. Der Tuberkel ist gegen das gesunde Nierengewebe durch ausgedehnte Hämorrhagieen abgegrenzt. Homogene Immersion: Die blauen Strahlen des Pilzherdes sind in ihrer Mehrzahl spitz, nur einige endigen deutlich in kolbigen Verdickungen, besonders die beiden längsten, deren über die Peripherie hinausragendes fadenartiges Stück stark gebogen verläuft (s. Taf. I, Fig. 8).

Färbt man die Schnitte nach der Birch-Hirschfeld'schen Methode, so werden die kolbigen Strahlen roth. Dieselben Herde, nach Ziehl-Neelsen gefärbt, zeigen weder Strahlen noch Kolben, es liegen vielmehr die rothen Pilze wieder meist in einer Hauptrichtung. Verdrängt man diese Färbung durch die Gram-Weigert'sche, so werden die Pilze dunkelviolet, und in der Peripherie der Herde sieht man wieder einige radiär angeordnete, dunkelviolette, kolbig verdickte Individuen.

Das Thier erliegt der Nierenexstirpation nach 2 Tagen. An den übrigen Organen sind tuberculöse Veränderungen nicht nachweisbar.

Kan. 14b. Niere T.-B. hom. 18 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Einige Riesenzellentuberkel, in den Riesenzellen rothe Herde. Homogene Immersion: Die Herde in den Riesenzellen bestehen aus regellosen Pilzklümpchen, die einzelnen Individuen sattroth mit Polkörperchen und Körnelung. Zahlreiche isolirte Pilze in den Riesenzellen verstreut. Keine strahlige Anordnung, keine Kolben.

Kan. 30. Impfung in die linke Niere, wie im vorigen Versuch. — Nach 14 Tagen wird ein Stückchen der Impfstelle herausgeschnitten, ein anderer Theil zurückgelassen und die Niere wieder reponirt. — In den tuberculösen Herden finden sich mehrere z. Th. von Riesenzellen eingeschlossene Strahlenpilzherde, deren Kolben schon bei Tuberkelfärbung als ganz matt blau gefärbte Gebilde hervortreten. — Die Kolben sind aber noch ziemlich kurz. Nach 30 Tagen wird der Rest herausgeschnitten; strahlige Herde sind spärlicher zu finden, die Länge der Kolben übertrifft aber die der Keulen vom 14. Tage um mehr als das Doppelte.

C. Impfungen in die Leber.

Zu den Impfungen in die Leber wurde eine kleine penetrirende Bauchwunde unterhalb der Processus ensiformis des Brustbeines in der Medianlinie angelegt, ein Stück Leberlappen herausgezogen, derselbe eingeschnitten und in die Schnittwunde mit ausgeglühter Platinnadel das Tuberkelpilzmaterial eingebracht, wobei auch hier nach Möglichkeit dafür gesorgt wird, dass eine Weiterverbreitung nicht geschehen kann.

Kan. 19. Impfung mit T.-B. hom. Nr. 3 in Leber. Tödtung des Thieres am 16. Tage. An der Impfstelle ein über linsengrosses, etwas eingezogenes, käsiges Knötchen, in dessen Umgebung noch zwei etwas kleinere Knötchen vorhanden sind. In den übrigen Organen tuberculöse Veränderungen nicht nachweisbar, auch die Bauchhöhle frei davon.

Kan. 19. Leber Nr. 3. 16 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Zahlreiche runde und längliche hochrothe Pilzherde in kleineren und grösseren Rundzellentuberkeln. Homog. Immersion: Den Herden fehlt ausgesprochen strahliger Bau, doch sind einige peripher gelegene Pilze mit kleinen Kolben versehen. In den Tuberkeln zerstreut liegen viele einzelne, intensiv rothe Tuberkelpilze mit dunkleren Polkörperchen. Dichte Leukocytenkränze umgeben die Herde. Bei einem der folgenden, nach Gram-Weigert'scher Methode gefärbten Schnitte, mikroskopische Vergrösserung Zeiss B, findet sich ein rundlicher Pilzherd in Epithelioidtuberkel. Andeutung eines strahligen Baues, einige dunkelviolette, radiär zum Herde stehende Pilze in deutlichen kleinen spitzen Strahlen endigend; in einem anderen, bereits stark verkästen Tuberkel findet sich ein ausschliesslich aus ziemlich dicken Kolben bestehender Herd, der sich nach der Ziehl-Neelsen'schen Methode nur schwach roth färbt.

In zwei anderen Fällen von Tuberkelpilzimpfungen in die Leber liessen sich nach 24 und nach 40 Tagen in den Tuberkeln weder strahlige Herde noch einzelne Kolben auffinden; dagegen waren reichlich unregelmässig gestaltete, z. Th. sehr grosse Tuberkelpilzconglomerate vorhanden. Die Tuberkel z. Th. stark verkäst. Kan. 17, das bereits 8 Tage nach der Impfung stirbt, weist wohl gut gefärbte Herde, deren Pilze in einer Hauptrichtung liegen, aber keine Strahlen und keine Kolben in der Leber auf.

D. Impfungen in den Hoden.

Nach Freilegung des Hodens und Abstreifung der Tunicae wurde in eine Schnittwunde des Parenchyms mit ausgeglühter Platinnadel das Infectionsmaterial eingebracht; darauf die Hodenhäute und das Scrotum durch Naht geschlossen. Die Thiere vertrugen den Eingriff ohne auffällige Störungen ihres Allgemeinbefindens.

Kan. 16. Impfung von T.-B. hom. in Hoden; bereits nach 11 Tagen, weil es noch zu anderen Versuchen benutzt war, die eine Unterbrechung erforderten, getödtet. Impfstelle in Vernarbung begriffen und mit der Umgebung verklebt. Die Tuberkel bestehen zum grossen Theil aus Epithelioidzellen; Riesenzellen sind spärlich vorhanden. Einzelne Pilzherde zeigen bereits den Beginn strahliger Anordnung, keine Keulenbildung.

Kan. 2. Impfung mit T.-B. in Hoden. Tödtung nach 18 Tagen. Kleine eingezogene, weissliche und gelbe Herde an der Impfstelle. In anderen Organen tuberculöse Veränderungen nicht nachweisbar.

Kan. 2. T.-B. hom. in Hoden. 18 Tage. Färbung nach Gram-Weigert. Mikroskop. Vergrösserung Zeiss B. In den Randpartieen grosser Tuberkel zahlreiche verschieden grosse Herde ohne strahlige Anordnung der Pilze in ihrer Peripherie. Homogene Immersion: Die dunkelvioletten Pilze liegen vielfach einzeln in den Tuberkeln zerstreut; einige, die Peripherie der Herde überragende Individuen sind kolbig verdickt.

Kan. 43. T.-B. hom. Nr. 3 in Hoden. Exstirpation desselben nach 69 Tagen. Impfstelle vernarbt.

Kan. 43. Hoden T.-B. hom. Nr. 3. 69 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Die Tuberkel sind bereits zum Theil in Verkalkung begriffen, zum Theil stark verkäst. In der Peripherie der verkästen Partieen finden sich zahlreiche, zum Theil recht grosse Riesenzellen, die vereinzelt Tuberkelpilze enthalten, welche in den verkästen Theilen ganz vermisst werden.

E. Impfung in die Mamma.

Kan. 50. Impfung in die Mamma. Nach 25 Tagen wurden die verkästen Knoten an der Impfstelle herausgeschnitten. Die Tuberkel z. Th. verkäst, andere ziemlich reich an grossen Riesenzellen, in denen sich vereinzelte Tuberkelpilze und Strahlenpilzherde finden. Man kann hier zwei Arten von Herden unterscheiden: 1. solche, in denen die Hauptmasse aus Stäbchen besteht, von denen nur ziemlich kleine Keulen ausstrahlen; 2. solche, die ausschliesslich aus langen und dicken Keulen bestehen. Die letzteren färben sich noch leicht durch Carbolsäurefuchsin.

Fassen wir die Ergebnisse aller dieser Versuche zusammen, so ergiebt sich Folgendes: In allen Organen, in denen nach Einimpfung von Tuberkelpilzen die Tuberculose localisirt bleibt, finden sich während eines Zeitraumes von 14 bis 50 Tagen die Tuberkelpilze theils in Form von Stäbchen, theils in Form der Aktinomyces ähnlichen Herde. Die Ausbildung dieser Herde ist weder der Grösse, noch der Form nach in allen Organen gleichmässig, ebenso wenig tritt sie in allen Organen mit gleicher Regelmässigkeit und Sicherheit auf; am wenigsten sicher und am spärlichsten ausgebildet erscheinen sie in Leber und Hoden, während sie mit ziemlich gleicher Promptheit in Gehirn und Niere aufzutreten scheinen.

Im Allgemeinen weichen also unsere Angaben von den von Babes und Friedrich, wie bereits oben erwähnt, etwas ab, wobei zu berücksichtigen ist, dass die von Letzterem aufgestellten Zeitwerthe sich nur auf „Carotisthiere“ beziehen. Dass aber auch für diese Versuchsanordnung die Friedrich'schen Zeitangaben nicht für alle Fälle zutreffen, zeigen unsere Versuche 28 und 29. Selbstverständlich ist während dieses Zeitraumes von ca. 40 Tagen das Aussehen der Herde ihrem Alter entsprechend ein verschiedenes. Vor dem 14. Tage zeigen die Pilzherde keine

Abweichungen von den bekannten Bildern, die man an Herden in tuberculös erkranktem Gewebe sehen kann: kleine regellose Pilzhäufchen, die allmählich zu grösseren Herden auswachsen, wobei dann die einzelnen Individuen in einer Hauptrichtung liegen. Man hat diese Anordnung treffend mit einem Schwarm von Fischchen verglichen, die in einer Richtung schwimmen. Jenseits des 13. Tages findet man nun als erste charakteristische Veränderung einzelne Pilze an der Peripherie dieser Herde von der Lagerungsrichtung der übrigen abweichen; sie stellen sich senkrecht zur Hauptachse des Herdes und können schon an ihrem peripheren Ende kolbig verdickt sein, auch überragen sie die anderen an Länge. Später werden sie fadenförmig und es sitzt ein deutlicher Strahlenkranz schmaler Kolben der Peripherie des Pilzherdes auf. Schliesslich besteht dieser Strahlenkranz aus breiten Kolben und hat er damit seine grösste Ausdehnung erreicht. Endlich finden sich auch bereits gleichzeitig mit dem Auftreten der eben erwähnten Herde strahlige Gebilde, die ausschliesslich aus Kolben bestehen.

Auch das färberische und optische Verhalten der Herde zeigt manche Eigenthümlichkeiten. Benutzt wurde die Ziehl-Neelsen'sche Tuberkelpilzfärbung, die Pilzfärbung nach Gram-Weigert, die Friedrich'sche Doppelfärbung und die Birch-Hirschfeld'sche Färbung für Aktinomycespilze. Die einen Herde zeigen schon bei der Färbung nach Ziehl-Neelsen strahlenpilzähnliche Bildung, bei anderen erzielt man mit derselben nur das Bild der Infiltrationsherde (Pilze eine Hauptrichtung innehaltend), während erst die Gram-Weigert'sche Färbung und Entfärbung mit Anilinölxylol die Kolbenbildung sichtbar macht, so zwar, dass Herdcentrum und Kolben gleichfarbig, freilich nicht immer gleich nüancirt, sind. Wir erzielten mit dieser Methode immer die besten, schnellsten und sichersten Resultate. Es liesse sich ja einwerfen, dass ein nach Ziehl-Neelsen strahlenlos erscheinender Herd wirklich keine Strahlen besessen hätte, dass aber der nach Gram-Weigert'scher Methode gefärbte eben ein strahliger war. Um diesem Einwurf von vornherein zu begegnen, färbten wir Schnitte zunächst nach Ziehl-Neelsen, ohne Kolben wahrnehmen zu können, verdrängten darauf diese erste Färbung desselben Schnittes durch Gram-Weigert'sche Färbung und konnten dann an den vorher kolbenlosen Herden selbst grosse Kolben sichtbar machen. Dieser Färbungswechsel wurde an zahlreichen Präparaten immer mit gleichem Erfolge ausgeführt. Von besonderem Interesse ist ferner die Thatsache, dass bei Kan. 1 Gehirn 16 Tage und Kan. 6 Gehirn 38 Tage auch die Keulen noch die Ziehl-Neelsen'sche Färbung annahmen, eine wohl beachtenswerthe Eigenthümlichkeit, die ihre enge Zugehörigkeit zu den Tuberkelbacillen beweist.

Bei Anwendung der Birch-Hirschfeld'schen Doppelfärbung verhielten sich die Kolben der verschiedenen Fälle ebenfalls verschieden; bald erschienen sie intensiv roth, bald mehr violetroth (Mischfarbe von Carbolsäurefuchsin und Anilin gentianaviolett), mitunter kam es auch vor, dass wenigstens ein Theil der Strahlen eine schmutziggelbe Farbe (Pikrinsäurewirkung) annahm. — Die Doppelfärbung nach Friedrich gelang, wie bereits aus der Beschreibung der einzelnen Fälle hervorgeht, nur in einer Minderzahl von Fällen, wobei die Kolben stets intensiv roth erschienen. Vermuthlich ist die Zusammensetzung meiner Flüssigkeiten oder mangelhafte Uebung meinerseits an diesem Resultate Schuld gewesen; da aber meine Zeit beschränkt war und die Weigert'sche und Birch-Hirschfeld'sche Methode durchaus sichere Resultate geben, hatte es für mich keinen Zweck, mich auf die Friedrich'sche Methode besonders einzuüben. — Während somit aus unseren Angaben hervorzugehen scheint, dass die Keulen, ähnlich wie die des Aktinomycespilzes, eine besondere Affinität zu sauern Farbstoffen besitzen, zeigen wieder andere Beobachtungen, dass sie auch basische Farbstoffe annehmen können. Schon Babes erwähnte, dass die Kolben bei Färbung mit Anilinwasserfuchsin und Methylenblau schwach blau erscheinen und bei Kaninchen 4a konnte auch ich bei Färbung nach Ziehl-Neelsen eine deutliche, wenn auch nicht sehr intensive Blaufärbung der Kolben erzielen. — Es kann also auch in diesem Punkte kein ganz einheitliches Verhalten der Keulen festgestellt werden.

Was ihr optisches Verhalten anbetrifft, so stimmen sie insoweit mit Aktinomyceskolben überein, dass sie, in ungefärbten Präparaten und in Wasser untersucht, stark lichtbrechend erscheinen, sobald sie eine erhebliche Grösse erreicht haben. Die beginnenden Kolben können dagegen nicht mit Sicherheit ohne Färbung erkannt werden. Wie erheblich das Lichtbrechungsvermögen der Keulen sein kann, geht auch daraus hervor, dass sie in einigen Fällen (s. oben) sogar noch im aufgehellten Präparat bei mässiger Abblendung deutlich als ungefärbte Gebilde hervortraten. — Ueber ihr mikrochemisches Verhalten kann nur so viel angegeben werden, dass sie unlöslich in Wasser, Alkohol, starken Alkalien und Säuren sind, also auch in diesem Punkte mit Aktinomyceskolben übereinstimmen. Bevor ich nun auf Grund unserer Versuchsergebnisse auf die oben aufgeworfenen Fragen nach Bedeutung und Bildungsweise der Strahlenpilzherde eingehe, will ich noch kurz zwei Fragen erledigen. — Die eine, welche von mir nur zu bearbeiten begonnen wurde und die nach meinem Abgang von Rostock durch Herrn Prof. Lubarsch selbst fortgeführt worden ist, ist die, ob auch bei den dem Tuberkelpilz nahe verwandten Arten ähnliche Bildungen vorkommen. Es musste hier vor Allem der

Pilz der Vogeltuberculose in Betracht gezogen werden, von dem Hayo Bruns (4) in seinem Beitrag zur Pleomorphie der Tuberkelbacillen[1]) ausgeführt hat, dass er die bei 5 bis 6 Monate alten Culturen von T.-B. hom. gefundenen Verzweigungen, Fäden und Kolben auch bei gleichalterigen Culturen von Bacillen der Vogeltuberculose angetroffen habe, nur wären Fäden und Kolben bei letzteren zarter gewesen. Hierdurch wurde unsere Aufmerksamkeit zunächst auf den Erreger der Vogeltuberculose gelenkt.

In der oben geschilderten Weise wurden an einer Anzahl von Kaninchen Impfungen mit T.-B. av. in Dura und Nieren vorgenommen, an einigen anderen Injectionsversuche in die Carotis nach Friedrich.

Versuchsprotocolle.

Kan. 15. Impfung in Niere mit T.-B. av. Tödtung nach 15 Tagen. Kleine, weissliche eingesunkene Herde an der Impfstelle. Die übrigen Organe ohne tuberculöse Veränderungen.

Kan. 15. Niere. T-B. av., 15 Tage, Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B, Oc. 3. Zahlreiche, zu Grunde gehende Glomeruli, mehrere in Verkäsung begriffene Rundzellentuberkel mit spärlichen Riesenzellen. In einem grossen verkästen Bezirke zahlreiche kleine Tuberkelpilzhäufchen und einzelne Pilze, die bei Immersion gekörnte Structur zeigen. Keine strahlenpilzartigen Bildungen, keine Kolben. Ein anderer Schnitt desselben grossen Tuberkels, nach Gram-Weigert'scher Methode gefärbt, zeigt ebenfalls die ausgesprochene Körnelung der Pilze. Auch bei dieser Färbung sind weder strahlige Anordnungen, noch Spuren von Kolben zu entdecken.

Kan. 16. Impfung mit T.-B. av. in Niere. Tödtung nach 17 Tagen. Kleine, gelblich-weisse, eingezogene Narbe an der Impfstelle. In anderen Organen keine tuberculösen Veränderungen.

Kan. 16. Niere. T.-B. av., 17 Tage, Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Grosser verkäsender Riesenzellentuberkel. Keine Pilzherde, auch keine regellosen Häufchen. Homogene Immersion: Zahlreiche einzelne gekörnelte Tuberkelpilze durch den ganzen Tuberkel verstreut, in den Riesenzellen hauptsächlich radiär angeordnet in einem mit der Kernzone der Riesenzellen concentrischen Kranze.

Kan. 10. Subdurale Impfung mit T.-B. av. Tödtung nach 20 Tagen. Hirnwunde leicht granulirt, geringe Secretion. In anderen Organen Tuberculose nicht nachweisbar.

Kan. 10. Gehirn. T.-B. av., 20 Tage, Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Grosser verkäsender Tuberkel, mehrere ausgedehnte Hämorrhagieen. Viele kleine, von denen einige in-

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVII.

mitten der Hämorrhagieen liegen, und mehrere grosse intensiv rothe Herde. Homogene Immersion: Die einzelnen Pilze sowohl, als auch die in Haufen angeordneten fallen durch ihre Länge und gleichmässig sattrothe Farbe auf. Umgeben von einer dichten Leukocytenzone ein grosser, ovaler Herd mit Andeutung eines Strahlenkranzes in seiner Peripherie. Einzelne Pilze desselben kolbig verdickt, doch sind diese Anschwellungen schmaler als die Kolben bei den Pilzen der Tuberculose des Menschen, ein anderer Herd zeigt ausgesprochenere strahlige Anordnung und grosse Kolben.

Kan. 23. Impfung mit T.-B. av. in Niere und Gehirn. Nach 91 Tagen wurden die Gehirnimpfstelle und die tuberculösen Theile der Niere herausgeschnitten. Nieren und Hirnwunde vernarbt, tuberculöse Veränderungen in anderen Organen nicht nachweisbar. Bei der mikroskopischen Untersuchung waren in der Niere in den grossen, stark verkästen und an Riesenzellen reichen Tuberkeln nur noch ganz vereinzelt Tuberkelbacillen und verkalkte Herde aufzufinden. Im Gehirn waren noch reichlicher Tuberkelpilze vorhanden, die zum Theil auch in kleinen Gruppen meist in Zellen lagen. In grossen Riesenzellen fanden sich ausserdem noch zahlreiche kleine Kügelchen und Bröckel, die noch die Tuberkelbacillen-Färbung annahmen; in einer Riesenzelle wurde auch noch ein ausschliesslich aus ziemlich dicken Kolben bestehender Herd gefunden. — Das Kaninchen, das noch zu weiteren Versuchen benutzt wurde, wurde 152 Tage nach der ersten Operation getödtet; es fanden sich auch jetzt noch an der Operationsstelle im Gehirn käsige Granulationen, die mikroskopisch aus zahlreichen verkalkten und verkästen Tuberkeln mit vielen Riesenzellen bestanden. Tuberkelpilze werden nur noch nach vielem Suchen ganz vereinzelt gefunden; strahlige Herde fanden sich nicht mehr.

Kan. 13. Injection von T.-B. av. in Carotis. Tod nach 8 Tagen an Entkräftung. Kleine, frische Nierentuberkel und kleine, peribronchitische Tuberkel der Lungen. In den übrigen Organen sind grössere tuberculöse Veränderungen nicht aufweisbar.

Kan. 13. Niere. T.-B. av., 8 Tage. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. In mehreren Rundzellen Tuberkeln mit spärlichen Riesenzellen, in einer der letzteren zwei Häufchen und einige vereinzelte Tuberkelpilze sichtbar, die auch bei Immersionsvergrösserung ausser gleichmässiger hochrother Färbung nichts Besonderes bieten.

Kan. 13. Lunge. Färbung nach Ziehl-Neelsen. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Hauptsächlich in der Umgebung von Bronchiolis Tuberkel aus Rund- und Epithelioidzellen bestehend. Mit Immersionsvergrösserung sind nur in den Tuberkeln zerstreute spärliche Pilze, theils einzeln, theils in kleinen Gruppen zu vieren und fünfen, aber keine Herde aufzufinden.

Kan. 29a. Impfung mit T.-B. av. unter die Dura. Entfernung der Impfstelle nach 20 Tagen. Bei der mikroskopischen Untersuchung finden

sich einige wenige strahlenpilzähnliche Herde mit sehr schlecht färbbaren, kleinen Kolben.

Kan. 42. Subdurale Impfung mit T.-B. av., käsige Granulationen nach 28 Tagen herausgenommen. Mehrere grössere strahlige Herde mit dicken Keulen, die aber nach der Weigert'schen Methode schwer färbbar sind und am besten erst nach der Methode von Birch-Hirschfeld hervortreten (s. Taf. I, Fig. 9).

Unsere Versuche mit den Pilzen der Vogeltuberculose sind in geringerer Anzahl angestellt; immerhin ist es von grosser Bedeutung, dass wir wenigstens in vier Fällen bei Kan. 10 Gehirn 20 Tage, Kan. 23, 29a und 42 kolbige Verdickungen einzelner Pilze und deutlichen strahligen Bau verschiedener Herde bei Ziehl-Neelsen'scher Färbung gefunden haben. Es erinnern unsere Befunde am meisten an die bei Kan. 25 und 1 (Resultate nach 14 bis 16 Tagen). Dass unsere Ausbeute verhältnissmässig eine spärlichere war, als bei den Experimenten mit T.-B. hom., dürfte wohl vor Allem darin seinen Grund haben, dass wir die Versuche nicht genügend variiren konnten. Es kam auch zunächst nicht darauf an, festzustellen, unter welchen Bedingungen sich auch bei den Pilzen der Vogeltuberculose die Strahlenpilzherde bilden, sondern überhaupt nur ihr Vorkommen nachzuweisen. Es war meine Absicht, auch noch andere Streptothrixarten in gleicher Weise zu Versuchen heranzuziehen. Ich musste sie aber aus Zeitmangel abbrechen und will hier nur einen Versuch noch erwähnen.

Ueberraschend war nämlich der Erfolg einer subduralen Impfung mit Streptothrix-Eppinger beim Kaninchen.

Es wurde Pilzmaterial einer virulenten Cultur Streptothrix-Eppinger einem Kaninchen in der bekannten Weise unter die Dura gebracht. Das Thier wurde im besten Wohlbefinden nach 17 Tagen getödtet. Impfwunde in Granulation begriffen, mässige Eiterabsonderung. Die übrigen Organe zeigten keine Spuren einer krankhaften Veränderung.

Versuchsprotocoll.

Kan. 9. Gehirngranulation. Streptothrix-Eppinger 17 Tage. Färbung nach Gram-Weigert. Mikroskopische Vergrösserung: Zeiss B. Am Rande einer ausgedehnten Granulation zwei kleine und ein grösserer dunkelvioletter Herd von strahlenpilzähnlichem Bau. Homogene Immersion: Die Pilzfäden des grösseren Herdes, theilweise segmentiert, tragen breite Kolben, von denen etliche bereits in dunkelviolette Scheiben und Bröckel zerfallen sind. Einer der folgenden Schnitte, nach Birch-Hirschfeld'scher Methode behandelt, weist in strahligen Herden ebenfalls lange, breite, kolbige Strahlen auf, von denen etliche durch einen dunkler gefärbten

achsialen Faden ausgezeichnet sind. Die Mehrzahl der Pilze ist in Zerfall begriffen. Die Herde liegen sämmtlich in grossen vielkernigen Riesenzellen (s. Taf. I, Fig. 10). In einem anderen Präparat liegt ein grosser kreisrunder strahliger Herd, umgeben von einer Zone einkerniger Leukocyten, die auf der Seite der grössten und intensiv gefärbten Strahlen besonders dicht ist. Auf der gegenüber liegenden Hälfte, wo die Pilzstrahlen nur noch wenig gefärbt und schon zum grössten Theil zu Grunde gegangen sind, sind auch die Kerne der Leukocyten bereits zerbröckelt. Bei Immersionsvergrösserung bieten die Pilze dieselben Eigenthümlichkeiten, wie die des vorhergehenden Schnittes. Bei diesem Herde gelingt die Doppelfärbung nach Birch-Hirschfeld besonders gut, so dass die Pilzfäden dunkelblau, die Kolben intensiv roth erscheinen.

Die zweite Frage, die wir noch berühren müssen, ist im Wesentlichen angeregt durch eine von Prof. Bostroem aufgeworfene Controverse.

Als auf der Versammlung der deutschen pathologischen Gesellschaft in Düsseldorf im September 1898 Herr Prof. Lubarsch einige Präparate unserer Versuchsreihen vorlegte und daran einige Ausführungen über die Bedeutung und Entstehungsweise solcher Pseudoaktinomycesherde knüpfte, machte Herr Prof. Bostroem den Einwand, dass es nicht bewiesen sei, dass die bei Impfung mit Tuberkelbacillen auftretenden Strahlenpilzherde wirklich von den verimpften Tuberkelbacillen ausgingen; es erschiene ihm sowohl für die Präparate von Babes und Levaditi, wie für die von Friedrich und von Lubarsch am wahrscheinlichsten, dass die Strahlenpilzherde nicht von den Tuberkelbacillen, sondern von Schimmelpilzen herstammten, die bei der Injection unbeabsichtigter Weise mit übertragen worden seien. Zur Unterstützung dieser Ansicht führte Bostroem im Wesentlichen Folgendes an: 1. Bestände ein Theil der von Lubarsch demonstrirten Herde ausschliesslich aus kolbig angeschwollenen Strahlen ohne bacillärem Centrum. Schon daraus ginge hervor, dass die Kolben „nichts mit den Tuberkelbacillen zu thun hätten“. 2. Die in Tuberkelbacillenculturen bisher beobachteten Keulen verhielten sich färberisch wie Tuberkelbacillen und nicht metachromatisch, wie die im Gewebe gefundenen. 3. Der von Friedrich angeführte Umstand, dass die Kaninchen bei intraarterieller Injection von mehr als 0.5 ccm Culturaufschwemmung zu Grunde gingen, spräche für eine Verunreinigung durch pathogene Schimmelpilze; denn von Tuberkelbacillenreinculturen könne man viel grössere Mengen, 10 ccm und mehr einspritzen, ohne sofortigen Tod der Thiere herbeizuführen. Auch wäre es ihm — Bostroem — bei Nachprüfung von Friedrich's Versuchen nicht gelungen, Aktinomycesformen zu erhalten. 4. Es fänden sich neben den Strahlenpilzherden in Präparaten von Friedrich und Lubarsch auch zahlreiche rundliche Gebilde, die ganz

den Eindruck von zu Grunde gehenden Schimmelpilzsporen machten. 5. Stimmten nicht wenige Herde durchaus mit den Aktinomycesherden überein, wie sie bei intravenöser Einspritzung geringer Mengen pathogener Schimmelpilze in Lunge und Niere von Kaninchen auftreten, wie das zuerst Lichtheim und Ribbert beschrieben haben. 6. Wäre auch der Zeitraum, in dem die Strahlenpilzformen nach Injection von Tuberkelbacillen auftreten und ihr plötzliches, spurloses Verschwinden mit dem übereinstimmend, was beim Untergang pathogener Schimmelpilze im Kaninchenkörper beobachtet ist. —

Obgleich Prof. Lubarsch sofort diese Einwände zu widerlegen versuchte,[1] so will ich doch hier noch ausführlicher auf sie eingehen.

Zunächst hat es ja keine sehr grosse Wahrscheinlichkeit für sich, dass verschiedenen, mit der bakteriologischen Technik so völlig vertrauten Forschern, wie Babes, Friedrich und Lubarsch, an ganz verschiedenen Orten stets die gleiche pathogene Schimmelpilzart als verunreinigendes Agens entgegentreten sollte. Ferner ist die Gefahr einer Verunreinigung, wenn man sie bei der Versuchsanordnung von Babes und Friedrich (Injectionsmethode) auch vielleicht zugestehen kann, bei der von uns in den Versuchen mit localer Einimpfung angewandten Technik (Entnahme und Impfung mit der Platinnadel) äusserst gering. Die Annahme, dass die Culturen, von denen abgeimpft wurde, schon unrein gewesen, wird aber dadurch widerlegt, dass sie noch Monate lang nach Anstellung der Versuche sich bei der Untersuchung als völlig rein erwiesen. Endlich ist durch Versuch 25, 28 und 30, wo von den tuberculösen Organen, welche Strahlenpilzherde enthielten, Culturen auf Glycerinagar angelegt wurden, der directe Nachweis geliefert, dass diese Theile frei von Schimmelpilzen waren — man müsste also schon annehmen, dass die verunreinigenden pathogenen Schimmelpilze wieder zu Grunde gegangen wären. Trotzdem somit die Voraussetzungen der Bostroem'schen Einwände widerlegt sind, scheint es nicht überflüssig, auf alle einzelnen Punkte noch etwas näher einzugehen. Beginnen wir mit Punkt 5, so müssen wir zugeben, dass zwischen den von Ribbert beschriebenen Aktinomycesherden der pathogenen Aspergillusarten und unseren Herden eine erhebliche Aehnlichkeit besteht, und ebenso wenig können wir ad 1 leugnen, dass die nur aus Keulen bestehenden sternförmigen Herde zunächst kaum in den Verdacht kommen könnten, von T.-B. abzustammen. Gerade deswegen erschien es erwünscht, auch noch durch den Thierversuch zu prüfen, wie sich gemeinschaftlich mit Tuberkelbacillen eingeführte pathogene Schimmelpilze im Kaninchenkörper verhalten. Ich sagte mir, dass, die Richtigkeit

[1] Vgl. *Verhandlungen der Gesellschaft deutscher Naturf. u. Aerzte.* Leipzig 1899. Theil II. 2. Hälfte. S. 29.

der Bostroem'schen Hypothese zugegeben, bei gemeinschaftlicher, absichtlicher Uebertragung von Schimmelpilzen und Tuberkelbacillen die Strahlenpilzherde auch in den Fällen in grösserer Menge auftreten müssten, in denen wir bisher die Herde so gut wie völlig vermisst hatten. Deswegen wurden hauptsächlich die Pilze der Vogeltuberculose gemeinsam mit Schimmelpilzen übertragen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass zunächst grössere Mengen von Tuberkelbacillen in steriler NaCl-Lösung zerrieben und ihnen dann spurenweise Culturmaterial von Aspergillus niger und fumigatus, Mucor corymbifer und rhizopodiformis zugefügt wurde. Durch mikroskopische Untersuchung überzeugte ich mich dann von der annähernd gleichartigen Vertheilung der Pilzelemente in der Kochsalzlösung. Nur einige Versuche seien hier als Beispiel kurz angeführt.

Versuchsprotocolle.

Kan. 26. Impfung mit einem Gemisch von T.-B. hom. und Aspergillus niger in Gehirn und Niere. Nach 14 Tagen wird die Impfstelle im Gehirn extirpirt, das Thier stirbt am folgenden Tage. Geringfügige Granulation der Hirnwunde; in den übrigen Organen werden krankhafte Veränderungen nicht gefunden.

Kan. 26. Gehirn. Gemisch von T.-B. hom. und Aspergillus niger, 14 Tage. Färbung nach Birch-Hirchfeld. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Im Granulationsgewebe ein grosser länglicher Herd mit Andeutung von Strahlenbildung, viele ein- und mehrkernige Leukocyten in seiner Umgebung. Homogene Immersion. Die Pilze des Herdes sind gleichmässig dunkelroth, an einzelnen sind sehr zarte Kölbchen sichtbar, neben ihm grosse, breite, dunkelrothe Brocken, die Reste zerfallener Aspergilleen.

Kan. 26a. Niere. Gemisch von T.-B. av. und Aspergillus, 15 Tage. Färbung nach Gram-Weigert. Mikroskopische Vergrösserung Zeiss B. Zahlreiche, unregelmässig gestaltete, grosse und kleine Pilzherde. Bei Immersionsvergrösserung zeigen die langfädigen, hellrothen Pilze deutliche Polkörperchen, einige endigen in zarten Kölbchen; neben den Herden viele ausgekeimte Aspergillussporen.

Kan. 28 erhält unter die Dura von T.-B. av. 2 Platinösen voll, die vorher in eine dünne Aufschwemmung von Mucor rhizopodiformis und corymbiser eingetaucht waren.

Dem Thiere wird nach 20 Tagen die Impfstelle entfernt. Es konnten aus diesem Material Mucorineen durch die Cultur nicht mehr nachgewiesen werden, auch fehlte es an deutlichen Tuberkelpilzherden.

Endlich wurden auch noch Injectionen geringer Mengen von Aspergillussporen und Mucorsporen in die Carotis gemacht, um zu sehen, ob bei intraarterieller Injection die gleichen Keulenbildungen auftraten, wie sie Ribbert (10) bei intravenöser gesehen. Auch hier war das Resultat ein negatives.

Diese Versuchsreihen zeigen bereits, dass eine so innige Verschmelzung von T.-B. und Schimmelpilzsporen, wie sie Bostroem annehmen müsste, überhaupt nicht stattfindet; entweder wachsen beide Pilzarten ganz gesondert von einander, oder die eine verhindert die andere überhaupt am Wachsthum.

Wenn Bostroem ferner geltend macht, dass das verhältnissmässig spärliche Auffinden der Gebilde zu der Infection mit reichlichen Pilzmassen in einem gewissen Widerspruch stände, auch die von ihm selbst vorgenommenen Infectionen mit grossen Mengen von Bakterien zu keinem Resultat geführt hätten, so muss ich dazu bemerken, dass oft grosse Mühe und viel Geduld erforderlich ist, um die Herde Schnitt für Schnitt zu färben und zu durchmustern, denn häufig sind sie so flach, dass in einem ganzen, in Serienschnitte zerlegten Tuberkel nur drei aufeinander folgende Schnitte einen Herd enthalten. Schliesslich wird man aber meistens für ausdauerndes Suchen doch noch entschädigt, wenn man nur die für die Auffindung unerlässlichen Färbungen (Weigert'sche oder Birch-Hirschfeld'sche Methode) anwendet.

Die Zeit des Auftretens der strahlenpilzähnlichen Herde, der Zeitraum vom 15. bis 30. Tage, sollte sich nach Bostroem's Meinung mit Ribbert's (9) Beobachtungen über die Zeitverhältnisse des Unterganges pathogener Schimmelpilze im Thierkörper decken. Hierin irrt sich Bostroem entschieden. Die Ribbert'schen Untersuchungen erstrecken sich auf Aspergillus flavescens, Aspergillus fumigatus und Mucorineen. Er machte Injectionen mit Aufschwemmungen geringer und grösserer Mengen dieser Pilze in die Blutbahn. Ueber den Untergang der Sporen von Aspergillus flavescens in der Leber sagt er ausdrücklich: „Die Zeitdauer, nach welcher ihr völliger Untergang constatirt werden kann, ist nicht immer die gleiche, einzelne verschwinden rascher, andere langsamer, aber schon nach 120 Stunden kann man oft lange suchen, ehe man in einer Riesenzelle noch Andeutungen von Sporen auffindet.“ Bei der Injection grosser Sporenmengen kommt es mehr oder weniger zu ausgeprägter, regelrechter Sprossung, doch gehen die Thiere rasch zu Grunde. Vom Verhalten der Sporen von Aspergillus flavescens in der Lunge heisst es, dass ganz ähnlich wie in der Leber die Sporen eigenartige Wachsthumserscheinungen darbieten, die sich durch Vergrösserung und Bildung eines Strahlenkranzes geltend machen, auch wird das Auftreten kolbiger Anschwellungen der Pilzfäden erwähnt. Während nun das Auftreten der strahlenpilzähnlichen Wuchsformen der Tuberkelpilze nicht vor dem 14. Tage nach der Injection beobachtet wurde, macht Ribbert besonders darauf aufmerksam, dass man nach 10 Tagen oft lange vergeblich nach Spuren der Pilzkeime suchen muss. Aus diesen Ausführungen Ribbert's dürfte zur Genüge hervorgehen, wie

wenig die Heranziehung dieser Arbeit zur Begründung eines Einwurfes, was die Zeit des Auftretens der eigenthümlichen Gebilde betrifft, zu verwerthen ist.

Auch das Verschwinden der Gebilde, hat Bostroem behauptet, spräche für die Schimmelpilznatur derselben. Babes und Levaditi, sowie Friedrich hatten das Optimum für das Auffinden auf den 15. bis 30. Tag angegeben. Nun ist einmal schon diese Dauer eine lange Zeit gegenüber der in den Ribbert'schen Angaben betonten, in denen immer nur von wenigen Stunden oder etlichen Tagen gesprochen wird, und ausserdem habe ich ja gerade oben hervorgehoben, dass ich die fraglichen Gebilde, und zwar in besonders typischer Weise selbst noch nach 49, 52 und sogar 91 Tagen gefunden habe. Dass aber auch von einem raschen und plötzlichen Verschwinden der strahligen Herde keine Rede sein kann, geht noch aus anderen Momenten hervor. Ebenso wie man bis zu einem gewissen Grad das allmähliche Entstehen verfolgen kann, ist auch ein allmähliches Verschwinden zu beobachten. Als erstes Zeichen ihres beginnenden Zerfalles muss man die in den Pilzen des Herdcentrums auftretende Körnelung betrachten, später geht die Unterscheidbarkeit der einzelnen Tuberkelpilze ganz verloren, man sieht dann nur noch an ihrer Stelle eine krümelige Masse, wie es in den Präparaten von Kan. 3, Gehirn 17 Tage, und Kan. 6, Gehirn 38 Tage, der Fall ist. Haben die Kolben eine bestimmte Länge und Breite erreicht, so tritt in ihnen eine Segmentirung auf, die bei Kan. 7, Gehirn 30 Tage, deutlich ausgeprägt ist. Darauf lösen sie sich ebenfalls in Bröckel und Krümel auf; Kan. 4a, Gehirn 49 Tage, zeigt diese Verhältnisse am besten. Diese Veränderungen finden aber nicht an allen Herden gleichzeitig statt, so dass man auch noch nach ca. 50 Tagen normale und bereits nach ca. 4 Wochen zerfallene Herde auffinden kann. Namentlich das völlige Verschwinden des bacillären oder fädigen Centrums kann bereits relativ früh zu Stande kommen. Auch sieht man bereits frühzeitig das Auftreten von kugeligen Gebilden, so dass grosse Zellen mit solchen Kugeln und kleinen Keulen geradezu vollgepfropft sein können. Babes hat diese Gebilde bereits als Zerfallsproducte der Kolben aufgefasst, und es liegt kein Grund vor, die Richtigkeit dieser Ansicht zu bestreiten. Diese Gebilde sind es vor Allem, die von Bostroem für Schimmelpilzsporen gehalten werden, und es ist auch gar nicht zu leugnen, dass sie mit den von Ribbert abgebildeten zerfallenen Schimmelpilzsporen durchaus übereinstimmen. — Endlich hat bereits Lubarsch hervorgehoben, dass die strahligen Herde, ebenso wie Aktinomycesdrusen schliesslich verkalken können und dies damit begründet, dass man in späteren Stadien zahlreiche Kalkherde von unregelmässiger Gestalt in den Impftuberkeln findet. Mir ist es dann gelungen, bei Kan. 20

im orbitalen Fettgewebe und der Thränendrüse Herde zu finden, die auf einer Seite noch den typischen strahligen Bau aufwiesen, auf der anderen aber bereits verkalkt waren. —

Der schlagendste Beweis sollte nach Bostroem's Ansicht der Umstand sein, dass die Strahlen und kolbigen Endigungen an diesen Herden die Tuberkelbacillenfärbung nicht annehmen. — Folglich sollten sie auch mit den Tuberkelpilzen nichts zu thun haben. Nun ist es doch eine durchaus willkürliche Voraussetzung, dass die in alten Culturen auftretenden Keulen mit den im Gewebe vorkommenden in jeder Beziehung übereinstimmen müssten. Alle Erfahrungen über die Strahlenpilze zeigen vielmehr, dass das nicht der Fall ist; beim classischen Strahlenpilz (Aktinomyces bovis et hominis) treten bekanntlich in den bisher gelungenen Culturen überhaupt keine Kolben auf, und auch Berestnew (11), der in neuester Zeit verschiedene Strahlenpilzvarietäten züchtete, berichtet nichts von typischen Keulenbildungen in den Culturen. Es ist also gerade nach den Erfahrungen mit den bisher bekannten Strahlenpilzen unberechtigt, zu verlangen, dass sich die Keulen im Thierkörper ebenso verhalten müssen, wie in der Cultur. Weiter ist aber auch das tinctorelle Verhalten, sowohl bei den Kolben des Aktinomycespilzes, als denen des Tuberkelpilzes, ein so variables und launenhaftes, dass daraufhin wenig geschlossen werden kann. Haben wir doch auch Präparate vom 14. und 16. Tage (Kan. 25 und Kan. 1), in denen die Strahlen und Kolben die Fuchsinfärbung noch angenommen haben, wodurch dieser Einwurf überhaupt hinfällig wird.

Endlich sei noch auf die Beobachtungen Metschnikoff's hingewiesen, der in Riesenzellen beim Ziesel und Kaninchen eigenthümlich geformte Klumpen mit z. Th. fingerförmigen Fortsätzen auffand, die sich ebenfalls metachromatisch verhielten (acidophil waren), und wahrscheinlich aus zusammengesinterten und gequollenen Bakterienleibern bestanden. Auch hier eine Verunreinigung anzunehmen, dürfte doch wohl kaum angehen. Dass aber das Auftreten von Strahlenpilzformen mit Kolben überhaupt bei den Streptotricheen, und zwar gerade bei denen, welche den Tuberkelpilzen sehr nahe stehen, etwas unregelmässiger ist, geht aus weiteren Versuchsreihen von Prof. Lubarsch hervor, von denen ich hier Einiges anführen will.

Bei localer Impfung von Streptothrix Eppinger in Niere fand er ganz typische, bei Weigertfärbung von den Tuberkelpilzherden nicht zu unterscheidende Strahlenpilz- und Keulenformen schon nach 4 Tagen (in dem Fall wurde auch gezüchtet: es wuchs nur Streptothrix Eppinger); bei Impfung von Timotheebacillen in Niere sind prachtvollste Strahlen- und Keulenformen schon nach 13 Tagen vorhanden (auch Züchtung: nur Timothee-

bacillen gewachsen). Es sind diese Thatsachen natürlich geeignet, die Bostroem'schen Einwände zu widerlegen.

Ich bin auf diese Einwände deswegen so ausführlich eingegangen, nicht nur wegen der persönlichen Autorität Bostroem's, dessen Arbeiten über Aktionomykose ja von hervorragendem Werthe sind, sondern auch, um etwaige ähnliche Einwände von anderer Seite von vornherein abzuschneiden.

Ich gehe nun auf die Frage ein, welche Bedeutung den Kolbenbildungen bei den Tuberkelpilzen zukommt. Hier stehen sich im Wesentlichen die gleichen Ansichten gegenüber, wie bei den Kolben der Aktinomycespilze. Die älteren Autoren, die ohne Weiteres den Strahlenpilz zu den Hyphomyceten rechneten, glaubten die Kolben als Gonidienbildungen auffassen zu dürfen, während vor Allem Bostroem (13) und überhaupt die Mehrzahl der Bakteriologen, welche den Aktinomycespilz zu den Spaltpilzen rechnen, die Keulen als Involutionsformen (Degenerationsproducte) ansehen wollen. Ebenso glaubt auch Babes die Kolbenbildungen des Tuberkelpilzes als Involutionsformen ansehen zu dürfen, während Friedrich mehr dazu neigt, sie als Wachsthumsformen anzusehen, die gerade auf der Höhe der Pilzentwickelung entstehen. Lubarsch hat sich dann dahin ausgesprochen, dass er sie als abortive Wuchsformen ansieht, die dann eintreten, wenn ein im Wachsthum begriffener Herd in seinem Wachsthum beschränkt wird. Zum Beweise dieser Anschauung muss zunächst die Vorfrage beantwortet werden, ob die Strahlenpilzherde überhaupt durch Vermehrung einzelner oder Gruppen von Pilzen entstehen, oder ob sie vielmehr bereits als Herde injicirt werden, an denen nur später gewisse Veränderungen sich vollziehen. Die Frage ist nicht ganz so leicht zu beantworten, denn es ist sicher, dass bei der Versuchsanordnung, wie sie von Babes und Friedrich einerseits und mir andererseits befolgt wurde, kleinere Bröckel in die Gewebe gelangen und weiter geschleppt werden. In den Fällen, wo die Herde aus grösseren, centralen Haufen absterbender Stäbchen, schlecht färbbarer und peripherer Kolben bestehen, wie es z. B. bei Kaninchen 25 an einzelnen Herden der Fall war, ist es durchaus wahrscheinlich, dass die Herde in der Form, wenn auch nicht in der vollen Ausbildung, direct übertragen wurden. Anders liegt es in den Fällen, wo wir z. B. grössere Herde nach intraarterieller Injection in Gewebstuberkelzellen, nicht innerhalb der Blutbahn antreffen. Hier kann es sich nur um Herde handeln, die aus einzelnen Stäbchen entstanden waren, da aus der Blutbahn in's Gewebe nicht ganze Herde, sondern nur Einzelindividuen gelangen können. Ebenso müssen solche strahlige Herde, deren bacillärer Antheil kräftig färbbar ist, Verlängerungen, Anschwellungen und sogar Zweigbildung aufweist, auf eine Neubildung aus einzelnen Stäbchen bezogen werden.

Wenn nun ein scheinbarer Widerspruch darin liegt, dass wir einen Theil der Herde aus zu Grunde gehenden alten, einen anderen Theil aus neu gebildeten, jungen Individuen bestehen lassen, so ist doch dieser Widerspruch bezüglich der Kolbenbildung nur ein scheinbarer. Denn der Unterschied liegt dann eben nur darin, dass bei den Herden mit centralem Zerfall das Wachsthum sich ausschliesslich auf die Peripherie beschränkt. Dass aber die Kolben in der That eine Wachsthumsform darstellen, dafür sprechen besonders die Versuche, in denen von einem und demselben Organ verschiedene Stadien untersucht werden konnten. So sahen wir bei Kan. 18, als nach 16 Tagen ein Stückchen Niere exstirpirt wurde, kaum eine Andeutung von Kolben, während sie nach 18 Tagen in der Form sich nach aussen zuspitzender Gebilde bereits vorhanden waren. Bei Kan. 20 erschienen nach 22 Tagen in der Niere die Kolben vorwiegend klein, schmal und zugespitzt; nach 24 Tagen erschienen sie aber schon in typischer Weise wie beim Aktinomyces; bei Kan. 30 waren die Kolben innerhalb 14 Tagen um mehr als das Doppelte gewachsen. Auch bei den anderen Versuchen sehen wir, dass dort, wo die geringste Zeitdauer vorliegt (Kan. 1, 3, 14 und 25), die Kolben vorwiegend schmal und zugespitzt sind, während sie in den Fällen mit längerer Versuchsdauer eine sehr erhebliche Länge und Dicke zu besitzen pflegen (Kan. 4a und 6). Es ist also keine Frage, dass die peripheren Stäbchen, aus denen die Keulen entstehen, sich allmählich erheblich vergrössern können, so dass allerdings von einer Wuchsform gesprochen werden kann. Damit ist nun freilich noch nicht gesagt, dass es sich um Wuchsformen handele, die mit Gonidien der Hyphomyceten identificirt werden dürfen. Man könnte ja freilich um so mehr daran denken, weil die neueren Untersuchungen es sichergestellt haben, dass die Strahlenpilze zu den Hyphomyceten gerechnet werden müssen, wie das vor allem die Untersuchungen von Lachner-Sandoval(12) wahrscheinlich machen. Dass auch die Tuberkelpilze zu der grossen Gruppe der Strahlenpilze gehören, wird ja gerade durch meine Untersuchungsergebnisse wahrscheinlich gemacht; doch will ich hier auf diese Frage nicht näher eingehen, weil sie demnächst von Herrn Prof. Lubarsch auf Grund vergleichender Studien eingehender erörtert werden soll. Trotz dieser botanischen Zugehörigkeit oder zum mindesten nahen Verwandtschaft der Tuberkelpilze zu den Hyphomyceten halte ich es nicht für erlaubt, die Keulen als Gonidien anzusprechen, weil jeder Beweis, dass aus ihnen neue vegetative Formen hervorgehen, fehlt.

Ich glaube, in dem Auftreten der strahlenpilzähnlichen Herde den Ausdruck der Ueberwältigung der Pilze durch die Energie des umgebenden Gewebes sehen zu müssen; denn wenn gerade die Pilze der Peripherie diese eigenthümlichen Wuchsformen zeigen, so liegt es sicher daran, dass

ihnen noch das meiste Nährmaterial und eine an sich weniger widerstandsfähige Umgebung zur Entfaltung ihrer letzten Kraft zur Verfügung steht, während die unter ungünstigeren Ernährungs- und Raumverhältnissen stehenden Pilze des Centrums bereits früher zu Grunde gehen. Die Kolbenbildung ist jedenfalls ein pathologischer Vorgang, indem die gegen das Gedrücktwerden sich wehrenden Pilze von der Reaction des umliegenden Gewebes überwältigt werden und nun durch Einlagerung von Gewebsflüssigkeit eine Auftreibung der Kapsel stattfindet, die, allmählich sich steigernd, schliesslich zu ihrer Sprengung und dem Zerfall des ganzen Gebildes führt. Die intensiv gefärbten Scheiben und Bröckel sind dann die letzten widerstandsfähigeren Ueberbleibsel der Kolben. Haben wir es überhaupt schon mit lebensschwachen Pilzen zu thun, so ist noch von besonderer Bedeutung für die Auffassung der Kolbenbildung als pathologischer Erscheinung der Umstand, dass die der am wenigsten virulenten Cultur entnommenen Tuberkelpilze die Kolben am frühesten zeigten. Ferner spricht dafür der Verlust ihrer Färbbarkeit nach Ziehl-Neelsen in einem bestimmten Alter; denn durch die Annahme der Färbung nur in früher Jugend und dem späteren negativen Ausfall der Färbung wird zum mindesten bewiesen, dass sie in dieser Zeit gewisse Umwandlungen erfahren haben, die der noch bisweilen als dunkelrother achsialer Faden kenntliche Pilz nicht erfahren hat. Solche Veränderungen können aber nach dem weiteren Schicksal der Kolben nur pathologischer Natur sein. Somit glaube ich, dass sie durchaus zu identificiren sind mit den Keulenbildungen bei pathogenen Schimmelpilzen im Kaninchenkörper, wie sie von Lichtheim und Ribbert beobachtet worden sind. Dafür sprachen vor Allem auch die Bedingungen, unter denen wir das Auftreten unserer Strahlenpilzformen finden.

Zunächst sehen wir, dass sich die Strahlenpilzformen dort am regelmässigsten und reichlichsten bilden, wo die tuberculöse Wucherung eng localisirt bleibt, wie in Gehirn und Niere; in Leber und Hoden, wo keine so vollkommene Abkapselung der Pilze eintritt, ist dagegen die Bildung der Strahlenpilzformen weder so regelmässig, noch so reichlich. Weiter sieht man überall dort, wo die Strahlenpilzformen vorhanden sind, eine enge Beziehung zwischen ihnen und den Zellen. Entweder liegen die Herde in mächtigen, vielkernigen Riesenzellen eingeschlossen (s. Taf. I, Figg. 5 und 10), oder von ihnen umringt (Taf. I, Figg. 4 und 6), oder sie sind von einem Wall von Leukocyten umgeben (Taf. I, Figg. 1, 2 und 7), ganz wie es in Ribbert's Untersuchungen über den Untergang der pathogenen Schimmelpilze im Thierkörper beschrieben ist. Gerade diese Uebereinstimmung, die somit in allen Punkten zwischen den Strahlenpilzformen der Schimmel- und Tuberkelpilze besteht, spricht für die Auf-

fassung, dass eine wesentliche Ursache der Strahlenpilzbildung in der durch den Einfluss der umhüllenden Zellen bedingten Wachsthumshemmung liegt.

Freilich sind damit wohl noch nicht alle Bedingungen erschöpft, denn hier und da sieht man auch Tuberkelpilzherde von Zellen umgeben, ohne dass Kolbenbildungen eintreten. Auffallend ist es auch, dass, wie Friedrich hervorgehoben, die Strahlenpilzformen bei intravenöser Injection viel seltener auftreten, als bei intraarterieller. Man konnte deswegen daran denken, dass der Zutritt von Sauerstoff für die Entstehung der Strahlenpilzformen von Bedeutung sei. Ich habe nach dieser Richtung einige Versuche gemacht, indem ich mehreren Thieren in die doppelt unterbundene Carotis und Vena jugularis Tuberkelpilze einimpfte. Allein die Versuche hatten kein prägnantes Resultat: weder in der Carotis noch in der Jugularvene kam es zur Kolbenbildung, weil eben in dem gerinnenden Blute nicht genügend Nährmaterial vorhanden ist. Etwas mehr spricht für die Bedeutung des Sauerstoffzutritts der Umstand, dass bei annähernd offener Wundbehandlung der Trepanationswunden (namentlich wenn das trepanirte Knochenstück nicht reponirt wurde) besonders reichlich Strahlenpilzformen in den Gehirntuberkeln auftraten. Doch sind die Versuche noch nicht zahlreich genug, um einen ganz sicheren Schluss zu gestatten.

Es erübrigt noch die Frage zu beantworten, ob denn zwischen den Strahlenpilzformen des Tuberkelpilzes und des Aktinomyces hominis et bovis keine Unterschiede bestehen. Gewisse Unterschiede sind ja insofern bereits da, als die Fäden des Aktinomyces hominis et bovis nicht die Tuberkelbacillenfärbung geben; im Uebrigen besteht aber eine weitgehende Uebereinstimmung namentlich in dem Verhalten der Kolben. Lediglich das Verhalten zur Weigert'schen Färbung und zur Bostroem'schen Doppelfärbung gestattet eine gewisse Unterscheidung, insofern als die Aktinomyceskolben die Weigert'sche Färbung nicht so regelmässig annehmen, wie die Tuberkelpilzkeulen und letztere wiederum nach der Bostroem'schen Methode nicht oder nur unvollkommen färbbar sind. Aber diese Unterschiede sind nicht principieller Natur, da bekanntlich auch die Aktinomyceskolben sehr launisch sind und den verschiedenen Färbungsmethoden gegenüber sich sehr verschieden verhalten. — Man sieht hieraus, dass doch mancherlei Anhaltepunkte für eine Verwandtschaft beider Pilzarten vorhanden sind, während durchgreifende Unterschiede fehlen. Selbstverständlich muss zur Entscheidung dieser wichtigen Frage noch weiteres umfangreiches Material gesammelt werden.

Die Versuche mit T.-B. hom., ferner die mit Streptothrix Eppinger und Timotheebacillen weisen darauf hin, dass die Bildung strahliger Herde und mächtiger metachromatischer Keulen und Kolben unter bestimmten

Bedingungen ein vielen Streptotricheen zukommendes Characteristicum ist. Wenn dieselbe noch nicht bei allen einzelnen Arten nachgewiesen ist, so liegt es wahrscheinlich daran, dass noch nicht die geeigneten Bedingungen gefunden wurden. Diejenigen Pilze, bei denen die Formen gefunden sind (Aktinomyces, T.-B. hom., T.-B. av., Streptothrix Eppinger und Timotheebacillen), beweisen hierdurch eine engere Zusammengehörigkeit. — Und weiter wird es, wie bereits oben erwähnt, durch alle die zusammengestellten Thatsachen immer wahrscheinlicher, dass auch der Erreger der Tuberculose nicht zu den Spaltpilzen, sondern den echten Fadenpilzen gehört. Damit dürfte dann auch die so geläufige und uns historisch so werthvolle Bezeichnung „Tuberkelbacillus“ der inneren Berechtigung entbehren. Wir haben uns daher auch bereits bemüht, überall den Namen „Tuberkelbacillus“ durch „Tuberkelpilz“ zu ersetzen.

Zum Schlusse ist es mir ein Bedürfniss, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Lubarsch, für die Anregung zu dieser Arbeit und die bei ihrer Abfassung gewährte reichliche Unterstützung, besonders auch für die Anfertigung der Abbildungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Prof. Angelo Petrone, citirt nach Coppen Jones, *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde.* Bd. XX.

2. E. Metschnikoff, Ueber die phagocytäre Rolle der Tuberkelriesenzellen. Virchow's *Archiv.* Bd. CXIII. S. 63.

3. Fischl, *Fortschritte der Medicin.* 1892. — *Zur Morphologie und Biologie des Tuberculoseerregers.* Wien 1893.

4. Coppen Jones, Ueber Morphologie u. systematische Stellung des Tuberkelpilzes. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVII.

5. H. Bruns, Beitrag z. Pleomorphie der Tuberkelbacillen. *Ebenda.* Bd. XVII.

6. Kruse, Flügge's *Mikroorganismen.* 3. Aufl.

7. K. B. Lehmann u. R. Neumann, *Atlas u. Grundriss der Bakteriologie und bakteriol. Diagnostik.* Würzburg.

8. Babes et Levaditi, Sur la forme actinomycosique du bacille de la tuberculose (Taf. IX u. X). *Archives de méd. expérimentale et d'anatomie pathologique.* November 1897. Nr. 6.

9. Friedrich, Ueber strahlenpilzähnliche Wuchsformen des Tuberkelbacillus im Thierkörper. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 41.

10. Ribbert, *Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper.* Bonn 1887.

11. Berestnew, Ueber Pseudoaktinomykose. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXIX. S. 94.

12. Lachner-Sandoval, *Ueber Strahlenpilze.* Strassburg 1898.

13. Bostroem, Untersuchungen über die Aktinomykose des Menschen. Ziegl. *Beiträge.* Bd. IX.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I.)

Fig. 1. Aus einem Nierentuberkel von Kaninchen 20 (intraarterielle Injection) Nierenstückchen nach 22 Tagen herausgeschnitten, beginnende Kolbenbildung. Färbung Carmin Weigert.

Fig. 2. Von demselben Thiere nach 25 Tagen. Strahlenpilzherde, Bacillen blau, Kolben roth. 2 isolirte Kolben. Methode Friedrich.

Fig. 3. Von demselben Thiere nach 25 Tagen. Aus einem Mammatuberkel sternförmiger Herd. In den Zellen Kolbenbröckel und spitze Fragmente. Färbung Carmin Weigert.

Fig. 4. Aus einer Gehirngranulation von Kan. 1 (16 Tage). Strahlenpilzherd in einem Lymphraum; oben eine Riesenzelle. Die Keulen fast ungefärbt. Tuberkelbacillenfärbung nach Ziehl-Neelsen.

Fig. 5. Aus einer Gehirngranulation von Kan. 6 (38 Tage). Grosser Strahlenpilzherd in einer Riesenzelle. Die Kolben leicht roth gefärbt. Färbung wie in Fig. 4.

Fig. 6. Von derselben Granulation. Strahlenpilzherd im Lymphraum, z. Th. von einer Riesenzelle umschlossen; sehr lange Kolben. Färbung Carmin Weigert.

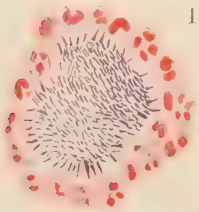
Fig. 7. Aus einer Gehirngranulation von Kan. 4a. Sehr lange basophile Kolben. Färbung nach Ziehl-Neelsen.

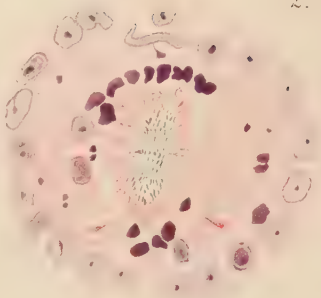
Fig. 8. Aus einem Nierentuberkel (locale Einimpfung, 16 Tage). Strahlenpilzherd mit spitz endenden Kolben. Färbung Carmin Weigert.

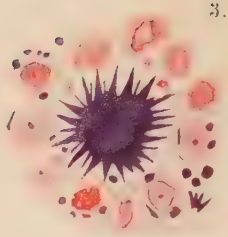
Fig. 9. Aus einer Gehirngranulation von Kan. 42, subdurale Impfung mit Hühnertuberculose, 28 Tage. Färbung nach Birch-Hirschfeld. Kolben violett-roth.

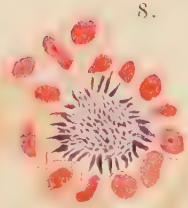
Fig. 10. Aus einer Gehirngranulation von Kan. 9 (Impfung mit Streptothrix Eppinger). Grosser Herd in einer Riesenzelle. Färbung nach Birch-Hirschfeld.

Vergrösserung in allen Abbildungen: Zeiss $^1/_{12}$, Oc. 3.

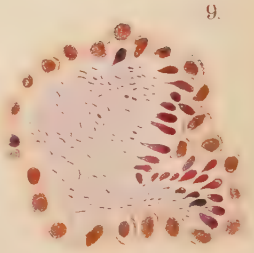

1.

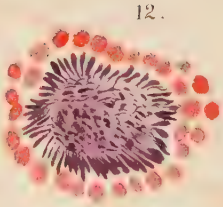

2.

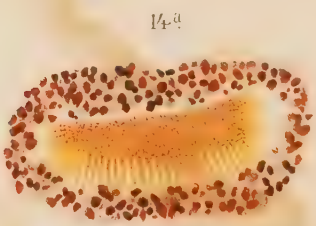

3.

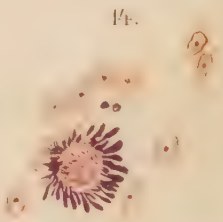

8.

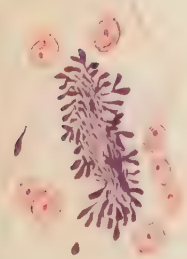
7.

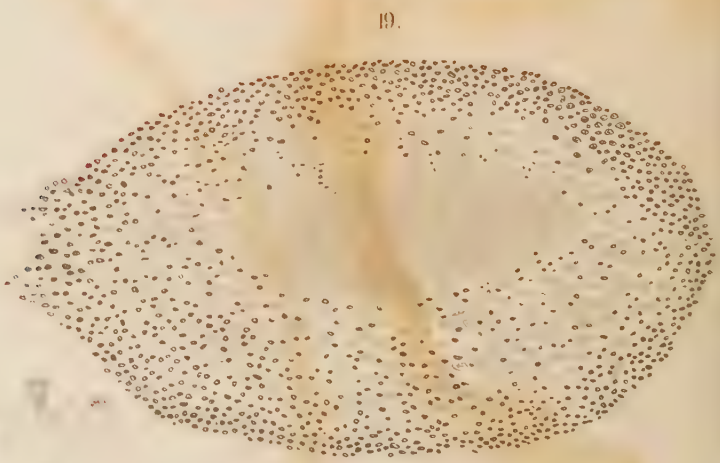

9.


12.


14a

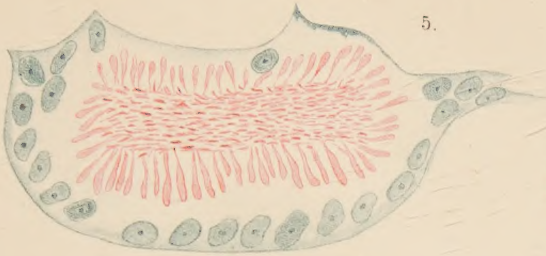

14.


13.


19.

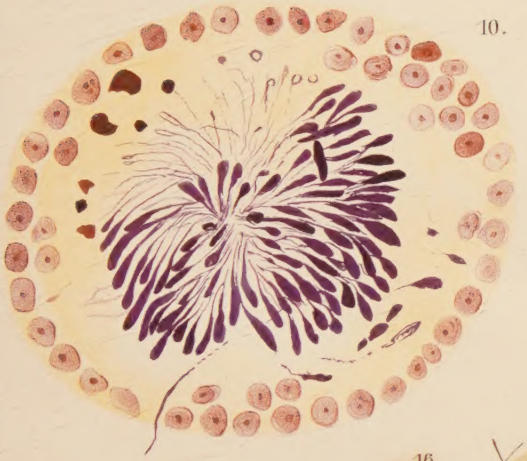
4.

5.



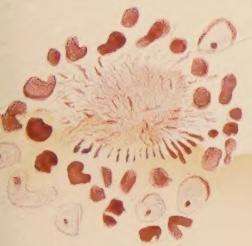
6.

10.



11.

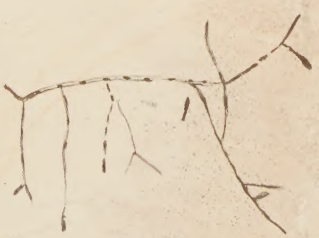
15.



16.

17.

18.



Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.